UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N. 46

LES ÉPANCHEMENTS SANGUINS SPONTANÉS

au cours

des Maladies Hémorragipares

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1948

PAR

Madame Germaine SIRVAIN-FOISSON

Membres du Jury

MM.	FABRE P.	*Président*
	GUILHEM	
	DIEULAFÉ	*Assesseurs*
	GADRAT	
	LASSERRE	*Suppléant*

RIEUMES

J. CUCURON — Imprimeur

Téléphone 47

—

1948

LES ÉPANCHEMENTS SANGUINS SPONTANÉS

au cours

des Maladies Hémorragipares

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548926_0071

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N. 45

LES ÉPANCHEMENTS SANGUINS SPONTANÉS

au cours

des Maladies Hémorragipares

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1948

PAR

Madame Germaine SIRVAIN-POISSON

Membres du Jury

MM.	FABRE P.	*Président*
	GUILHEM	*Assesseurs*
	DIEULAFÉ	
	GADRAT	
	LASSERRE	*Suppléant*

RIEUMES

J. CUCURON — Imprimeur

Téléphone 47

—

1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen.	CALVET
Assesseur.	LEFEBVRE
Doyens honoraires.	GORSE BARDIER

Professeurs honoraires

MM. ESCAT, RISPAL, MOOG, MERIEL, CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie.	RISER
Clinique médicale.	TAPIE ROQUES
Clinique obstétricale.	GARIPUY
Physiologie.	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer.	DUCUING
Physique biologique et médicale.	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	NANTA
Chimie et toxicologie.	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale.	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique.	LEFEBVRE
Anatomie.	VALLOIS CLERMONT
Histoire naturelle.	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture.	SOREL (R.)
Pharmacie.	CAUJOLLE
Pathologie interne.	MOREL
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale.	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	N...
Clinique des maladies des voies urinaires.	FABRE (P.)
Matière médicale.	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MERIEL (P.)
Anatomie pathologique.	FABRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale...	CALVET
Clinique ophtalmologique.	CALMETTES
Chimie biologique.	MONNIER (P.)
Médecine légale et Médecine du travail.	PLANQUES
Histologie et embryologie.	BROUSSY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie.	BAISSET
Anatomie.	COULOUMA
Obstétrique.	M. GUILHEM

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie.	LAZORTHES
Histologie.	BIMES, ch. des f.
Médecine.	GADRAT DARNAUD GERAUD DARDENNE LAPORTE (J.)
Ophtalmologie.	DEODATI
Chimie Médicale.	VALDIGUIE
Physique Médicale.	MARQUES
Chirurgie.	VIRENQUE GRIMOUD RIEUNAU DIEULAFE DAMBRIN (P.)
Pharmacie.	COUTURIER
Chimie générale pharmaceutique.	BLANC
Histoire Naturelle et Parmaceutique.	Mme DULUCQ-MATHOU

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes.	GARIPUY
Cours d'anatomie aux élèves sages-femmes.	GUILHEM
Chimie pathologique.	VALDIGUIE (P.
Chimie biologique.	VALDIGUIE (P.
Chimie minérale.	BLANC
Stomatologie.	CADENAT
Physique parmaceutique.	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie..	BASEX
Législation pharmaceutique. . ..	BOUISSET
Clinique de la tuberculose.	MOREL (L.) DAMBRIN (P.)
Microbiologie.	BOUISSET
Parasitologie.	LASSERRE
Botanique et cryptogamie Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique.	BLANC
Hydrologie et géologie.	ASTRE
Médecine Sociale et du Travail.	BOUNHOURE
Anatomie médico-chirurgicale. ..	THOMAS
Parmacodynamie.	BOUNHOURE
Bactériologie et Hygiène.	LAPORTE
Urologie.	LHEZ
Ophtalmologie.	DEODATI
Neuro-chirurgie.	LAZORTHES
Oto-Rhino-Laryngologie.	CLAUX

Secrétaire de la Faculté. . . . . M. DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE

Faible témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MON MARI ET A MON FILS

Avec ma profonde tendresse.

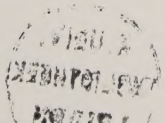
A MA SŒUR, A MON BEAU-FRERE
ET LEURS ENFANTS

Très affectueusement.

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX



A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Pierre FABRE

Professeur de Clinique des Maladies des Voies Urinaires.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILHEM

Pour l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé en toutes circonstances et en acceptant de rapporter cette thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DIEULAFE

Qui nous inspira le sujet de cette thèse.

Avec nos plus sincères remerciements pour l'intérêt qu'il a apporté à notre travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Hommage respectueux.

MONSIEUR LE DOCTEUR LASSERRE

AVANT-PROPOS

M. le Professeur DIEULAFÉ et le Docteur CASSAN, nous ont communiqué une observation d'hématome périnéphrétique spontané qui nous a montré les difficultés que présentent parfois, et le diagnostic de l'épanchement sanguin lui-même, et le diagnostic de sa cause.

Le cas de ce jeune sujet a posé, en effet, un certain nombre de problèmes avant l'intervention chirurgicale qui, seule, permit de faire le diagnostic. Nous verrons au cours de ce travail que très rares ont été ceux qui, dans de tels cas, ont prévu la nature de l'épanchement avant son incision. Nous verrons aussi que, bien souvent, on reconnaît la dyscrasie sanguine qui provoque l'hémorragie, mais que, bien moins fréquemment, on peut arriver à déterminer la cause de cette dyscrasie.

Si la connaissance du mécanisme de la coagulation du sang, ainsi que celle des causes d'hémorragies, a fait de grands progrès dans ce dernier demi-siècle, surtout à la suite des travaux de P.-E. WEIL, elles n'en sont pas moins encore assez obscures dans leur mécanisme intime et bien des faits n'en sont encore qu'au stade d'hypothèses à contrôler.

Dans une première partie, nous essaierons de faire le point de ce que l'on connaît de la pathogénie des maladies hémorragiques.

Dans la seconde partie, nous étudierons les hématomes interstitiels en cavités closes, en cherchant à éclairer les signes qui permettent de diagnostiquer la nature sanguine de l'épanchement. Nous ne passerons cependant pas en revue certaines catégories d'épanchements sanguins spontanés dont le siège tout particulier les élimine de notre sujet et notamment :

— Les hématomes rétro-orbitaires qui sont cependant des accidents classiques de l'hémophilie.

— Les épanchements intracraniens et intrarachidiens dont les symptômes tout particuliers et la thérapeutique sont du domaine de la neurologie et de la neurochirurgie.

— Les hémorragies et infarcissements intraviscéraux (hépatiques, intestinaux, pulmonaires), etc...

Enfin, dans la troisième et dernière partie, nous passerons en revue l'arsenal thérapeutique que l'on peut actuellement leur opposer. Disons, tout de suite, que le traitement des maladies hémorragiques a fait, ces dernières années, de très grands progrès, à tel point que le pronostic des grandes diathèses hémorragiques qui était autrefois très sombre, est maintenant assez bon à condition, toutefois, que le sujet veuille bien observer certaines règles et suivre scrupuleusement le traitement qui lui est nécessaire.

PREMIERE PARTIE

CONSIDÉRATIONS PATHOGENIQUES SUR LES MALADIES HÉMORRAGIPARES

LEURS SYMPTOMES CLINIQUES ET HÉMATOLOGIQUES ESSENTIELS

Nous allons passer en revue dans cette première partie les maladies hémorragiques, en nous attachant cependant spécialement aux grandes diathèses hémorragiques qui sont toute la maladie.

Nous serons beaucoup plus succincts sur les états hémorragiques secondaires à une autre maladie, car dans ce cas c'est à cause de l'affection primitive que le malade saigne et traitement et pronostic dépendent d'elle.

CHAPITRE PREMIER

L'HEMOPHILIE

L'hémophilie est une maladie dyscrasique du sang, familiale et héréditaire, ou diathèse hémorragique entraînant, sous l'effet de causes minimes ou même sans cause apparente, des suffusions sanguines soit externes, soit dans les viscères, soit dans les cavités closes de l'organisme : hémorragies importantes et surtout interminables, sans aucune tendance à l'arrêt spontané, causées par des lésions permanentes du sang caractérisées par un allongement considérable du temps de coagulation.

ETIOLOGIE

L'hémophilie est une affection relativement rare qui ne s'observe guère que dans la race blanche, sans prédominance remarquable dans certains pays ou sous certains climats. On a, cependant signalé, en dehors de la race blanche, quelques familles hémophiles chinoises et japonaises ainsi que deux nègres hémophiles.

Du fait même qu'elles se reproduisent fréquemment sous l'effet de causes minimes et qu'elles se prolongent indéfiniment, si un traitement approprié ne vient les arrêter à temps, les hémorragies des hémophiles sont graves, entraînant la mort du sujet, soit par anémie aiguë, soit par anémie pernicieuse secondaire, soit par infection intercurrente.

Il est donc rare de voir des hémophiles âgés. D'autre part, la maladie n'est ordinairement pas reconnue dès la naissance ou la chute du cordon, mais se manifeste, ordinairement, à l'âge des premiers pas par des épitaxis interminables, de vastes hématomes sous-cutanés. Le maximum de fréquence est observé dans la deuxième enfance et l'adolescence, mais ces malades laissés à eux-mêmes succombent jeunes et avant l'application des thérapeutiques modernes, on comptait que 11 % seulement des hémophiles dépassaient la vingtième année. Il est toutefois des exceptions puisque A. Ravina signala dans un article de la « Presse Médicale » du 4 Mai 1946, dont nous parlerons plus loin, le cas d'un homme de 54 ans chez qui, malgré les accidents nombreux dès sa jeunesse : hémorragies gingivales, etc... et surtout des arthropathies récidi-

vantes et nombreuses étiquetées, rhumatisme chronique déformant, le diagnostic d'hémophilie n'avait été soupçonné qu'à 51 ans lors d'une hématurie et précisé à 54 ans lors d'un épanchement intramusculaire spontané de la cuisse.

GÉNÉTIQUE

Autre particularité intéressante de cette maladie, c'est qu'on ne l'observe que chez des individus du sexe masculin à qui elle est transmise par leur mère apparemment saine. On cite des familles célèbres parmi lesquelles la famille MAMPEL, étudiée par de nombreux auteurs et une famille royale.

L'étude des familles hémophiles a, peu à peu, amené à établir un certain nombre de lois qui, par leur ensemble, ont permis de connaître le mécanisme exact de la transmission héréditaire. Voici cet ensemble de lois telles que le transmet P.-E. WEIL, dans son livre sur l'hémophilie :

1° L'hémophilie est une affection familiale transmissible de génération en génération;

2° La transmission peut sauter une ou plusieurs générations, souvent deux, quelquefois trois ou quatre;

3° L'hémophilie s'observe uniquement chez des individus mâles;

4° Les hémophiles ne transmettent pas la maladie à leur fils;

5° LOSSEN avait émis l'hypothèse que les hémophiles ne transmettent pas la diathèse. Leurs fils sont

sains, il est vrai, mais en réalité les filles sont conductrices;

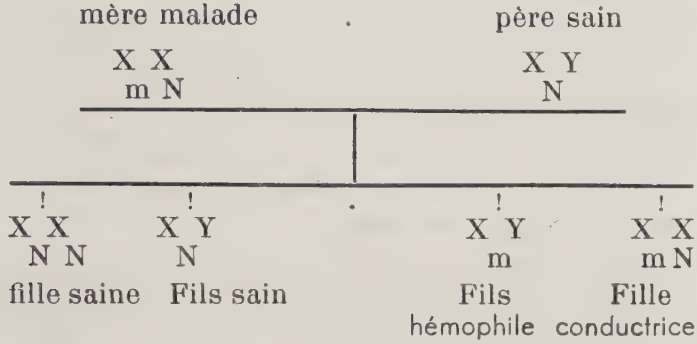
6° Les femmes sont toujours indemnes cliniquement, qu'elles transmettent ou non la maladie à leurs descendants.

L'hémophilie est une maladie recessive héréditaire liée au sexe et plus particulièrement au chromosome femelle X. On sait, en effet, que les noyaux des cellules de l'espèce humaine possèdent 24 paires de chromosomes, dont une paire déterminante du sexe, qui comprend chez l'homme un chromosome X et un chromosome Y et chez la femme 2 chromosomes X.

L'hémophilie est solidaire de la présence d'un gêne récessif autosomique m, substitué au gêne normal dominant N et lié au chromosome femelle X. Les recherches récentes ont démontré que le chromosome Y était génétiquement peu actif. La formule chromosomique d'un hémophile est : $X^{m}Y$, alors que la formule d'un homme sain est : $X^{N}Y$. La formule d'une femme apparemment saine mais en réalité conductrice de l'hémophilie est : $X^{m}X^{N}$ alors que celle d'une femme saine est $X^{N}X^{N}$.

On peut en parlant de ces données concevoir les tableaux d'hérédité classiques qui se trouvent confirmés par l'étude des familles hémophiles.

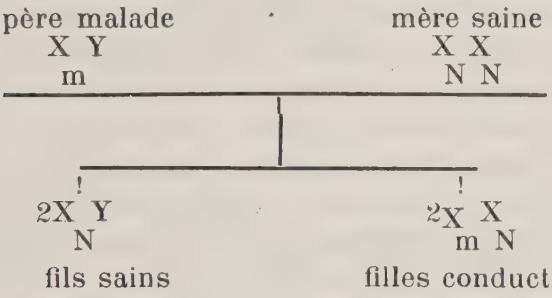
1°



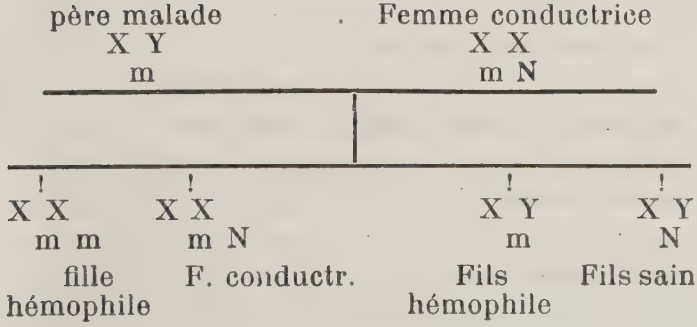
soit ½ des fils malades, ½ des filles conductrices de la maladie ½ des fils sains, ½ des filles saines

De même :

2°



3°



Pratiquement, on ne voit jamais de femme hémophile. Il est donc probable que le facteur hémophile, lié au gène, est un facteur léthal (BAUER) et le fœtus femelle, qui a deux chromosomes X malades ne peut vivre.

De ce fait, on ne voit jamais de combinaison homme et femme hémophile.

La combinaison la plus fréquente est la combinaison : homme sain et femme conductrice. Un tel couple peut n'avoir que des filles qui apparaissent toutes saines, même les conductrices. Si ces filles conductrices épousent, à leur tour, des hommes sains et n'ont encore que des filles, la maladie passe encore par une génération sans s'extérioriser, mise en quelque sorte « en veilleuse ». Ceci explique peut-être beaucoup de cas d'hémophilie dite sporadique.

Ce fait, de pouvoir sauter plusieurs générations sans apparaître cliniquement, rend impossible aussi la découverte du début de la maladie dans une lignée. On ne peut, d'autre part, incriminer aucune infection, aucune intoxication, non plus qu'aucun rapport avec quelque autre maladie ou tare héréditaire.

A la suite des études génétiques de l'hémophilie, il apparaissait vraisemblable que le facteur hémophilique était lié, sur le même gène, à celui qui détermine le groupe sanguin. SCHOSSMANN avait émis l'hypothèse que toutes les conductrices et tous les hémophiles d'une même famille avaient le même groupe sanguin. KUBANIY étudiant la famille MAMPEL et une autre famille hémophile hongroise avait trouvé que tous les hémophiles étaient du groupe O ou IV et

toutes les conductrices du groupe A ou II.

Traum, Schaff et Linden rejettent cette hypothèse et P.-E. Weil, dans un article de la « Presse Médicale » du 9 Septembre 1946, à la suite d'un certain nombre d'observations personnelles de familles hémophiles, conclut de l'indépendance au point de vue héréditaire, du facteur déterminant des groupes sanguins et du facteur déterminant de l'hémophilie. Les deux facteurs, quoique héréditaires tous deux et concernant tous deux le sang, ne peuvent être fixés sur le même gène.

Signalons tout de suite un fait que nous reprendrons au chapitre thérapeutique. De nombreux auteurs impressionnés par l'immunité féminine, ont tenté de guérir l'hémophilie et ses hémorragies par l'opothérapie ovarienne : extraits ovariens, corps jaunes, folliculine, extraits œstrogènes, etc... avec des fortunes diverses. Turpin a repris l'étude de la question et a vu le temps de coagulation considérablement diminué par l'administration d'œstrogènes : benzoate d'œstradiol et dioxydiéthylstilbène ou stilbœtrol. Par contre, le propionate de testostérone détermine un allongement du temps de la coagulation. De même la progestérone donnerait un résultat analogue à celui de la testostérone.

Sans entrer dans l'étude des résultats thérapeutiques, que nous envisagerons plus loin, nous devons retenir, avec P.-E. Weil, que l'expression du gène responsable de l'hémophilie est masquée par un processus lié à l'activité œstrogène. Il ne s'agit pas d'une intervention directe sur le sexe. L'exercice du

gène responsable de l'hémophilie serait facilité chez l'homme, non seulement, par un défaut d'activité œstrogène, mais par l'existence d'une activité androgène.

Le caractère pathologique lié au sexe serait ainsi doublement contrôlé par le sexe. Chez la femme l'effet de l'œstradiol masquerait celui de la progestérone. Chez l'homme, l'absence d'œstradiol accentuerait encore le trouble qu'active la testostérone.

LE MECANISME DE LA COAGULATION ET SES TROUBLES CHEZ LES HEMOPHILES

L'hémophilie est indéniablement causée par un trouble de la coagulation sanguine dont le mécanisme intime n'est pas encore parfaitement connu. Cependant, de nombreux physiologistes et biologistes se sont attachés à son étude et, par l'emploi de méthodes nouvelles, ont apporté des données très intéressantes. Nous allons essayer de faire le point de ces connaissances, à la lumière de récents ouvrages et communications :

— La coagulation sanguine fait intervenir avant tout des protéïnes plasmatiques. Ces protéïnes sont de deux groupes :

A. — **Albumines** qui comprennent suivant FEISSLY :

1° Les albumines acidosolubles;

2° Les cénapses lipido-protidiques ou albumines acido-précipitables.

B. — **Globulines :**

1° Le fibrinogène;

2° Complexe globulinoglucidique : la prothrombine avec deux composants A et B;

3° Un complexe globulinolipidique : thrombokinase ou thromboplastine plasmatique thermolabile.

— Citons aussi un complexe phospholipidique contenu dans les plaquettes ou thromboplastine thermostable.

— En somme, les protéïnes intervenant dans le mécanisme de la coagulation sanguine sont avant tout des globulines plus ou moins complexes.

— Rappelons le schéma, actuellement admis de la coagulation du sang :

a) Eléments formateurs de la thromboplastine + prothrombine inactive + ions Ca ++ donnent : **thrombine**;

b) L'action de la thrombine sur le fibrinogène donne : **fibrine**.

A ce point de l'étude, plusieurs questions se posent à nous :

1° **Pourquoi n'y a-t-il pas de coagulation spontanée du sang dans les vaisseaux ?**

C'est que, d'une part, il existe dans le sang une substance anticoagulante, l'héparine, que, grâce, aux remarquables travaux de l'Ecole Scandinave (JORPES, BERGSTROM), on sait devoir être identifiée à l'acide

mucoïtine polysulfurique, c'est-à-dire à une combinaison d'un acide aminé acétylé et d'acide glycuromique.

D'après FEISSLY et ENOWICZ (1946) on aurait dans le sang circulant, les schémas suivants :

c) Albumine acido-solubles + héparine :
Complexe antiprothrombine;
Complexe antiprothrombine + prothrombine + ions Ca ++ = prothrombine inactive.

b) Albumines acido-précipitables + héparine :
Complexe antithromboplastine;
Complexe antithromboplastine + thromboplastine + ions Ca ++ = thromboplastine inactive.

Au total, en présence de l'héparine, les albumines et les globulines du plasma donnent des complexes qui maintiennent le plasma fluide.

La coagulation se fait rapidement « in vitro » parce que, en dehors de l'organisme, cette héparine disparaît rapidement et les forces anticoagulantes ne sont plus balancées.

2° **Pourquoi le sang normal coagule-t-il lors d'une hémorragie ?**

Dans ce cas, il y a à la fois disparition de l'héparine et des substances inhibitrices analogues, et d'autre part, libération de thromboplastine par :

— Les plaquettes sanguines;

— Les cellules tissulaires diverses;

— (Les microbes et certaines poudres inertes exercent,, eux-mêmes, une action thromboplastique).

3° **Pourquoi le sang des hémophiles ne coagule-t-il pas ?**

L'étude du plasma hémophilique a montré que :

— Le pH en était normal;

— La glycémie et la calcémie normales;

— Le taux de l'héparine normal;

— Le taux de la prothrombine, des albumines, du fibrinogène sont normaux.

On note seulement une augmentation du taux du fluor qui s'élève jusqu'à 0,004 par 100 cc.

On a donc incriminé la qualité des protéïdes.

Feissly paraît avoir démontré en 1944 que les albumines acido-solubles du plasma étaient différentes chez les hémophiles de ce qu'elles sont dans la normale.

Frank et Hartmann (1927) et H. Dam et H. Venndt (1940) pensent avoir prouvé l'existence d'une substance stabilisatrice analogue à l'héparine dans le plasma de l'hémophile.

Mais il paraît plus vraisemblable que ce soit en réalité un trouble des globulines plasmatiques qui est en cause chez l'hémophile. C'est, en effet, un défaut de thromboplastine qui paraît être le trouble essentiel et majeur.

Pour Opitz, Zweig et Brinkhous, il existe un défaut de thromboplastine que les plaquettes ne libèrent que très lentement quoiqu'elles soient en nombre normal.

Pour Gowaerts et Gratia, les plaquettes sont normales, mais elles sont anormalement stabilisées par

un plasma spécial.

Pour FORNIO, les plaquettes elles-mêmes offrent une résistance particulière à la désintégration.

Pour FEISSLY (1944), la prothrombine hémophilique, en taux normal, est une prothrombine difficile à activer et possédant une certaine inertie.

Conséquence de ce trouble de la thromboplastine, FIEHRER a démontré que le sérum hémophilique ne contient que de la prothrombine alors que le sérum normal contient à la fois de la prothrombine et de la thrombine.

La fribine est à un taux normal dans le plasma de l'hémophile. En attendant les résultats des recmerches en cours sur l'aspect de la fibrine hémophilique au microscope électronique, on peut affirmer la différence entre les groupements des fibrilles fibrineuses normales et hémophiliques dans le caillot, grâce aux méthodes microphotographiques, d'une part, et ultramicroscopiques, d'autre part. On peut, en effet, assimiler le coagulum fibrineux à un filet avec des mailles et des nœuds. Ces nœuds sont les centres de coagulation. Dans le caillot normal ils sont nombreux, uniformément répartis et semblables à eux-mêmes. Ils sont peu nombreux, inégalement répartis et irréguliers dans leurs aspects dans le caillot hémophilique.

L'Hémostase chez l'hémophile :

Dans le sang veineux normal, il y a de la thromboplastine déjà formée. La coagulation se fait suivant le schma suivant :

tromboplastine déjà formée

activation d'une partie de la prothrombine

thrombine en quantité notable

une partie sert à transformer le fibrinogène en fibrine	une partie est adsorbée sur le réticulum fibrineux

Le caillot de l'hémophie ne se forme que très lentement parce que, nous l'avons vu, le sérum ne contient pas de thrombine préformée, pas ou peu de thromboplastine et celle-ci n'est libérée que très lentement par les plaquettes.

Ce caillot est de mauvaise qualité avec des mailles lâches, inégales et irrégulières. Les fibrilles de fibrine sont très pauvres en thrombine adsorbée. Le caillot de l'hémophile devient en réalité une gêne à l'hémostase.

Dans la coagulation en présence d'un excès de thromboplastine, nous avons le chéma de coagulation suivant :

thromboplastine en excès——activation de toute la prothrombine——grosse quantité de thrombine

une partie sert à transformer le fibrinogène en fibrine	une partie est adsorbée sur le réticulum fibrineux

Chez l'hémophile, les thromboplastines tissulaires sont normales et le débit sanguin que l'on provoque pour étudier le temps de saignement est minime, ne faisant pas entrer en jeu les troubles plasmatiques. Ce temps de saignement est normal avec formation, par excès de thromboplastines tissulaires mises en jeu, d'un caillot fibrineux avec mailles serrées, nœuds nombreux et adsorption de thromboplastine en quantité.

Autre particularité du sang des hémophiles, les plaquettes demeurent en grand nombre solitaires, non agglutinées entre elles et au réticulum de fibrine.

ÉTUDE CLINIQUE

COMMENT SE PRESENTE CLINIQUEMENT UN HEMOPHILE ?

Nous avons vu précédemment qu'il s'agissait d'un sujet du sexe masculin et dans la grande majorité des cas d'un sujet jeune : enfant ou adolescent.

La maladie s'extériorise essentiellement par des hémorragies qui sont **provoquées, durables** et **récidivantes.** Comme le dit CHEVALLIER : « l'hémophile saigne beaucoup, facilement, souvent et de partout ».

1° LES HEMORRAGIES.

Les hémorragies paraissent souvent spontanées, la cause en étant minime et passant inaperçue. Mais, au contraire, de ce qui se passe dans l'hémogénie ces hémorragies « sont toujours provoquées ».

Les diverses hémorragies peuvent se présenter cliniquement sous les aspects suivants :

a) Hémorragies par les cavités naturelles;
b) Hémorragies sous-cutanées;
c) Hémorragies interstitielles : hématomes;
d) Hémorragies articulaires : hémarthroses.

A) *Hémorragies par les cavités naturelles.*

Par ordre de fréquence, on observe :

— Epitaxis.

— Hémorragies buccales qui sont surtout fréquentes à la suite d'avulsions dentaires et qui sont très graves.

— Hématémèses.

— Enterorragies.

— Hématuries...

B) *Hémorragies cutanées.*

Dont l'abondance est souvent hors de proportion avec la cause très minime.

Notons aussi les placards, taches et nodules ecchymotiques sous-cutanés provenant d'hémorragies intratégumentaires. Les pétéchies et les vibices caractéristiques des purpuras ne se voient pas dans l'hémophilie. Par contre, les ecchymoses à la pression sont d'une grande fréquence accompagnant d'autres accidents hémophiliques. P.-E. Weil en a montré l'existence presque constante comme symptôme isolé chez les femmes apparemment saines de famille hémophile.

C) *Hémorragies interstitielles.*

Hémorragies viscérales :

Pouvant survenir dans les sièges les plus variés. On a signalé à l'autopsie des hémorragies hépati-

ques, pulmonaires, etc...

Hémorragies cérébro-méningées

Relativement rares, accompagnées des signes neurologiques habituels correspondant à leur localisation. Pour P.-E. Weil, les hémorragies cérébro-méningées, sont plutôt du domaine de l'hémogénie.

Hémorragies intrarachidiennes :

Hémorragies sous-cutanées :

Qui peuvent donner lieu à de très vastes hématomes à la suite d'un traumatisme minime, tel qu'une injection sous-cutanée ou intramusculaire médicamenteuse.

Hématomes rétro-orbitaires :

A la suite d'un léger choc sur l'œil, réalisant en quelques jours une véritable exophtalmie avec compression du nerf optique et cécité qui peut devenir définitive si les ulcérations secondaires de la cornée ne sont pas prévenues par tarsorraphie.

Hématomes du plancher buccal :

Dont la symtomatologie est impressionnante, mais la régression en général rapide.

Hématomes intramusculaires :

Ils sont assez fréquents ayant tendance à récidiver à la même place ou dans des muscles différents; apparaissant sous l'effet de causes minimes : chute, traumatisme léger, effort violent, ou injection intramusculaire, ils guérissent habituellebent bien et tout seuls, mais leur évolution est longue.

Pour P.-E. Weil, il faut admettre une prédisposition spontanée ou acquise, faite d'une certaine fragi-

lité des fibres ou des vaisseaux musculaires. Ces hématomes se localisent le plus souvent au muscle psoas-iliaque.

D) *Hémarthroses.*

Les hémarthroses constituent une des manifestations les plus fréquentes et les plus importantes de l'hémophilie. Elles se voient presque uniquement dans les formes graves de la maladie; précédées d'autres manifestations de l'hémophilie, elles apparaissent pour la première fois dans les premières années de la vie. Ces hémorragies, d'apparence spontanées, provoquent une grosse tuméfaction de l'article avec douleurs intenses. Le diagnostic avec les atteintes rhumatismales et les infections aiguës de l'articulation est souvent difficile.

Les arthropathies rétrocèdent le plus souvent spontanément en quelques jours laissant l'articulation indemne si elles ont été légères ou, au contraire, déformée si elles ont été graves.

Ces hémarthoses touchent le plus souvent les grosses articulations : coude, genou, cheville. Elles ont tendance à récidiver, in situ, provoquant à la longue des ankyloses et des arthropathies chroniques, pouvant en imposer pour du rhumatisme chronique déformant ou pour une tumeur blanche.

Conséquence des hémorragies : on observe souvent une anémie qui est au prorata de l'intensité du processus hémorragique.

2° EXAMEN HEMATOLOGIQUE

1° *Globules rouges.*

En dehors des périodes post-hémorragiques, c'est-à-dire chez l'hémophile en pleine santé, ils sont normaux comme nombre et comme richesse en hémoglobine. Après hémorragies importantes, leur nombre diminue, mais leur rapidité de régénération est à peu près normale. La résistance globulaire n'est pas modifiée. On ne constate pas d'hémolysines (CHALIER).

L'alcalinité du sérum et du sang, le point cryoscopique sont normaux.

2° *Globules blancs*, sont normaux.

3° *Hématoblastes*, sont normaux en quantité.

Pour FONIO et WOEHLICH, nous l'avons vu, ces plaquettes seraient plus lentes à activer que des plaquettes normales.

La cholémie est parfois augmentée. La teneur en fibrine est normale, de même que la teneur en calcium et en glucose.

OPITZ et LEDIE ont, par contre, montré que le sang des hémophiles et des conductrices est dépourvu du pouvoir antitrypanosomique découvert par LAVERAN.

Modification du temps de coagulation : C'est le signe essentiel, pathognomonique, qui permet seul d'affirmer la nature hémophilique d'une diathèse hémorragique.

a) *Le sang périphérique.*

Se coagule avec du retard, certes, mais assez rapi-

dement, grâce à l'action des thromboplastines tissulaires.

b) *Le sang veineux.*

C'est le temps de coagulation du sang recueilli par ponction veineuse qui est considérablement augmenté, pouvant atteindre plusieurs heures et même plusieurs jours.

La sédimentation des hématies se produit au bout de quelques heures, le plasma restant clair et normal au-dessus. Puis, ce plasma commence à se coaguler au contact des parois du tube et à la surface. Cette gélification se fait lentement de proche en proche, de même que la rétraction du caillot qui commence parfois à la surface alors que la partie inférieure n'est pas encore coagulée. Cette rétraction ne donne pas issue à du sérum, mais à du plasma non encore coagulé, qui se coagulera quelques heures plus tard. Cette coagulation secondaire est un phénomène spécial que l'on ne voit que dans l'hémophilie et l'hémogéno-hémophilie. La rétraction du caillot se fait mal et est assez faible.

Une goutte de sérum normal suffit à faire coaguler rapidement et en masse le tube entier du sang.

Le temps de saignement est normal.

Le signe du lacet est négatif.

FORMES CLINIQUES DE L'HEMOPHILIE

1° *Forme ordinaire* que nous avons décrite.

2° *Forme grave* caractérisée par la précocité, la fréquence et la gravité des hémorragies qui se manifestent dès la chute du cordon.

3° *Formes légères* se traduisant par la présence d'ecchymoses, une tendance à saigner beaucoup et un temps de coagulation oscillant aux environs d'une heure. Les hémarthroses manquent. Ces formes bénignes sont rares et ne se voient guère dans les familles hémophiles qu'après plusieurs générations, la maladie paraissant s'atténuer en vieillissant.

4° *Forme féminine* décrite par les auteurs du siècle dernier semble bien être le fruit d'une confusion avec l'hémogénie. P.-E. Weil, s'appuyant sur ses observations personnelles et sur les travaux de génétique modernes, nie l'existence d'une hémophilie vraie chez la femme, tout au moins d'une grande hémophilie d'origine héréditaire. On peut, certes, observer dans le sexe féminin des syndromes hémophiliques secondaires tels que ceux qui accompagnent certaines hépatopathies, mais le syndrome hémophilique est alors presque toujours entaché d'hémogénie.

PRONOSTIC DE L'HEMOPHILIE

Le pronostic de l'affection est grave, mais cependant variable avec la forme, avec l'âge (atténuation des accidents à mesure que le sujet vieillit), avec la profession... Ce pronostic a d'ailleurs été notablement transformé depuis l'emploi de la thérapeutique par les injections de sérum et les transfusions qui permettent non seulement d'arrêter les hémorragies, mais aussi de les prévenir.

Il faut, en dehors du pronostic vital ajouter au passif de l'hémophilie, les infirmités durables qu'elle peut provoquer :

— Ankyloses à la suite d'hémarthroses.

— Rétraction musculo-tendineuses à la suite d'hématomes.

— Compressions nerveuses avec paralysies.

— Perte d'un œil, etc...

CHAPITRE II

LE SYNDROME HEMOGENIQUE

L'hémogénie est un syndrome hémorragique entrevu par WERLHOFF, étudié par HAYEM, BENSAUDE et RIVET. P.-E. WEIL, reprenant son étude, lui donne le nom d'hémogénie ou maladie de WERLHOFF, faisant entrer dans son cadre non seulement le purpura chronique récidivant, mais aussi les états hémorragiques où le purpura est au second plan, ou manque même, toutes ces affections étant caractérisées par le même trouble sanguin.

Nous pouvons, avec P.-E. WEIL, opposer le syndrome hémogénique à l'hémophilie par les caractères essentiels suivants :

1° Au point de vue étiologique, l'hémogénie s'observe surtout, quoique non toujours dans le sexe féminin. Elle se manifeste assez tard, le plus souvent à la puberté par des métrorragies. Elle n'est pas héréditaire.

2° Cliniquement : les hémorragies aussi bien que les manifestations purpuriques cutanées de l'hémogénie sont spontanées alors que les hémophiles ne saignent qu'à la suite d'un traumatisme.

3° Les lésions sanguines surtout sont essentiellement différentes :

Dans l'hémogénie le temps de coagulation est normal et le temps de saignement est considérablement augmenté (DUKE). Le signe du lacet est positif (E.-WEIL et CHALIER). La rétraction du caillot se fait mal (HAYEM). Ce caillot s'émiette et se redissout rapidement. Il existe une diminution considérable du nombre des plaquettes (DUKE), qui sont anormales : géantes et sans granulations.

Ce syndrome sanguin est durable et persiste même en dehors des périodes hémorragiques. C'est une véritable diathèse hémorragique (P.-E. WEIL).

CONSIDERATIONS PATHOGENIQUES SUR L'HEMOGENIE

La pathogénie exacte des troubles de la crase sanguine et de leurs conséquences au cours de l'hémogénie est encore assez mal connue. De nombreuses hypothèses cherchant à l'expliquer ont été avancées. Nous allons essayer d'en faire un exposé critique aussi objectif que possible.

1° Hypothèse de la thrombopénie causale.

Pour certains auteurs la thrombopénie serait proportionnelle à la gravité de la maladie et serait la lésion causale de toute la diathèse. Partant de ce fait, les auteurs Allemands ont donné à la maladie le nom de « thrombopénie essentielle de FRANK ». Cet auteur attribue la thrombopénie à une insuffisance et à une lésion des cellules médullaires mères des plaquettes (Mégacaryocytes).

Pour KASNELSON, la thrombopénie serait due à un excès de destruction des plaquettes par la rate, ce

qui expliquerait les succès thérapeutiques remarquables, parfois, de la splénectomie.

Mais en réalité il n'y a pas de relation constante entre l'allongement du temps de saignement et la diminution des plaquettes. D'autre part dans certains cas cliniquement guéris par la splénectomie, le nombre des plaquettes reste le même que celui qu'il était avant l'intervention.

Le problème pathogénique n'est donc pas résolu par l'hypothèse unique de la thrombopénie essentielle, et il est évident que d'autres facteurs entrent en jeu.

2° **Rôle de l'endothélite.**

Roskam au Congrès des Dermatologues de langue française (Bruxelles 1926), émit l'hypothèse que dans la production des phénomènes cliniques de l'hémogénie entrait en jeu une altération de l'endothélium des capillaires sanguins. Il existerait des endothélites parcellaires provoquant non seulement une diminution de la résistance mécanique des vaisseaux à leur niveau, mais jouant aussi un rôle par la perturbation qu'elles entraînent dans la sécrétion des substances plasmatiques. Nolf considère en effet que l'hémogénie est un syndrome provoqué à la fois par une perturbation de l'équilibre plasmatique, une insuffisance des globulins (quantitative surtout, mais aussi qualitative), et une altération de l'endothélium vasculaire, tous facteurs qui, en cas d'hémorragie, concourent à la formation d'un caillot de mauvaise qualité au niveau des lèvres de la plaie. Les anomalies vasculaires ne se limitent d'ailleurs par à l'endothélium des capillaires, et on observe souvent, asso-

ciées au syndrome hémogénique, des anomalies vasculaires étendues, telles que varicosités, varices, hémorroïdes et même des thromboses veineuses. Ces phlébites qui paraissent paradoxales chez des sujets qui font en même temps des hémorragies par insuffisance de la formation des caillots sanguins, sont dues elle aussi à une altération endothéliale des veines.

3° Les troubles plasmatiques.

Sont nettement démontrés par les études récentes du plasma (CHEVALLIER et FIEHRER).

Si le taux de la prothrombine est normal ainsi que le taux de la thromboplastine, le plasma hémogénique est plus intensément coloré en jaune que le plasma normal, ce qui traduit une hyperbilirubinémie.

Pour FIEHRER, la mauvaise rétraction du caillot signerait l'existence de troubles plasmatiques : la rétraction du caillot est fonction de la teneur du plasma en Na CL et en CO3 Na H. De plus, FIEHRER attribue l'allongement du temps de saignement non pas à un déficit des thromboplastines plasmatiques qui sont normales, mais à celui des thromboplastines tissulaires. Il existerait chez les hémogènes une antithromboplastine humorale d'origine splénique. C'est ce qui expliquerait le rôle éminemment curateur de la splénectomie. SAVY et THIERS (Thèse de DE CHAZOURNE, Lyon 1937), signalent la présence d'un facteur angiolytique dans le sérum hémogénique. Ce sérum injecté au lapin provoquerait des hémorragies diverses.

4° Importance des troubles hépatiques et glandulaires.

P.-E. WEIL et ISCH WALL ont isolé un syndrome

d'insuffisance hémocrasique du foie, reproduisant point par point l'hémogénie. Pour ces auteurs tous les organes sangui-formateurs (foie, moelle; ovaire, thyroïde, hypophyse,..) jouent un rôle dans la constitution du syndrome hémogénique qui serait un syndrome polyglandulaire.

Il est un fait, que nous avons signalé, c'est que le sérum hémogénique est hyperbilirulinémique et la cholémie familiale se retrouve très souvent dans les antécédents de l'hémogénie.

Pour P.-E. WEIL aussi, le système vago-sympathique joue un rôle d'intermédiaire dans la production des hémorragies.

A côté des lésions endocrino-sympathiques, il convient de noter que les hémogéniques présentent un terrain humoral particulier, très instable.

Ces malades réalisent très facilement des chocs colloïdo-clasiques d'origine anaphylactique et font des intolérances fréquentes aux médicaments alors que les hémophiles supportent sans incidents toutes les médications (injections de peptones, de sérum, etc...).

En conclusion
de ces considérations pathogéniques.

Nous voyons que le mécanisme du syndrome hémogénétique est bien loin d'être parfaitement élucidé.

Il existe des altérations :

— Des plaquettes;
— De l'endothélium vasculaire;
— Du plasma;
— Du système vago-sympathique;

— Du système glandulaire;
— De la rate.

Les rôles de tous ces éléments s'intriquent. Il est probable que tous ces facteurs entrent en jeu, chacun pour une part plus ou moins grande dans la formation de ce syndrome bien individualisé en tout cas au point de vue clinique.

La trombasthénie essentielle de Glanzmann.

Il existe un syndrome isolé par GLANZMANN, identique cliniquement et hématologiquement à l'hémogénie, mais qui s'en différencie par le fait que les plaquettes sont en nombre normal ou augmenté. Au microscope ces plaquettes apparaissent volumineuses et peu granuleuses. SAMEK a d'autre part remarqué leur incapacité à s'agglutiner.

GLANZMANN et de nombreux auteurs pensent que ces plaquettes ont perdu leur valeur physiologique par asthénie héréditaire du système mégacartyocytique.

FORMES CLINIQUES DE L'HEMOGENIE

La maladie se déclare le plus souvent chez une fillette, au cours de la seconde enfance ou de l'adolescence.

Le syndrome clinique qui attire l'attention est constitué :

1° Par l'apparition de taches purpuriques dues à des hémorragies cutanées spontanées. Cette éruption siège sur tout le corps, mais particulièrement au niveau des membres inférieurs.

2° Par la production d'hémorragies absolument spontanées, siégeant essentiellement sur les muqueuses. Ces hémorragies sont peu abondantes, mais très prolongées.

3° Enfin par une tendance des plaies à saigner interminablement.

FORMES CLINIQUES DE L'HEMOGENIE

Mise à part la thrombasthénie hémorragique héréditaire de GLANZMANN, il existe plusieurs formes de l'hémogénie :

— Formes avec manifestations cliniques uniquement cutanées.

— Formes où on observe uniquement des hémorragies externes.

— Formes dont le seul symptôme clinique est fourni par des hémorragies génitales.

— Formes mixtes, avec les diverses combinaisons possibles des symptômes.

Certains cas d'hémogénie sont directement liés à un dysfonctionnement glandulaire. Telles les formes d'hyperovarisme avec ménorragies de la puberté compliquées ou non de purpura, d'épistaxis et d'autres hémorragies (supplémentaires ou complémentaires).

Telles encore les lésions du corps thyroïde qui peuvent déterminer un état hémorragique de nature hémogénique, et en particulier, la maladie de Graves-Basedow.

CHAPITRE III

LES SYNDROMES HEMOPHILO HEMOGENIQUES

1° L'HEMOPHILO-HEMOGENIE

Prosper-Emile Weil et Isch Wall ont donné ce nom à une diathèse hémorragique caractérisée par un syndrome clinique associant les signes d'hémogénie à des hémorragies spontanées et dans lequel on trouve un retard plus ou moins considérable de la coagulation associé à un allongement du temps de saignement, à un signe du lacet positif, à une irrétractibilité du caillot et surtout à une thrombopénie qui signent l'hémogénie concomittante.

Si d'une part, l'hémophilie vraie, diathèse familiale et héréditaire ne s'observe que chez l'homme, si d'autre part, l'hémogénie est l'apanage presque uniquement de la femme, l'hémophilo-hémogénie, elle, se voit aussi bien dans les deux sexes.

Signalons à ce propos que de nombreux cas d'hémophilie féminine rapportés au siècle dernier, et ne s'appuyant pas sur un examen complet du sang doivent pour P.-E. Weil et les auteurs Lyonnais être considéré comme des cas d'hémophilo-hémogénie.

L'hémophilo-hémogénie est souvent héréditaire et familiale. C'est alors une affection chronique, durant toute la vie du sujet et se manifestant par des accidents, soit continuels, soit sporadiques avec périodes intercalaires de pleine santé apparente.

Mais il existe aussi des formes acquises qui sont souvent d'interprétation difficile, car tantôt la note hé-

mogénique, tantôt la note hémophilique dominent. Un temps de saignement légèrement augmenté, un signe du lacet positif, viennent affirmer la note hémogénique, associée à un grand syndrome hémophilique, ou au contraire une coagulation légèrement retardée accuse l'hémophilie fruste associée à l'hémogénie principale.

Dans tous les cas on peut considérer que ce ne sont pas des faits de transition entre les deux diathèses, mais des cas d'association. « Ce qui donne encore à l'entité clinique une valeur importante c'est que l'association hémophilo-hémogénique est réalisée d'une façon quasi expérimentale dans les insuffisances hépatiques fonctionnelles, dans l'insuffisance hémocrasique du foie » (P.-E. Weil).

Nous sommes ainsi amenés à parler d'une autre catégorie d'affections hémorragiques où la maladie hémorragique ne forme pas un tout, mais est au contraire secondaire à une autre affection dont la guérison amène la cessation des hémorragies.

Ces maladies hémorragiques présentent pour nous un intérêt moindre. Rarement en effet, elles provoquent des hématomes importants simulant d'autres affections chirurgicales. D'autre part, le tableau clinique, complété de l'examen hématologique, impose le traitement de la maladie causale d'abord.

Nous terminons ce chapitre de l'hémophilo-hémogénie primitive en signalant que la pathogénie de cette double diathèse est très complexe. Chacune des deux maladies à elle-même un mécanisme de production assez mal connu. Il est vraisemblable que leurs divers

facteurs pathogéniques sont présents dans leur association. Il existe probablement des troubles plasmatiques, cellulaires, tissulaires, hormonaux et vasculaires associés.

2° SYNDROMES HEMORRAGIQUES AIGUS OU CHRONIQUES AU COURS DES HEPATOPATHIES

Le foie joue un grand rôle dans la formation des substances nécessaires à la coagulation du sang. On conçoit donc que des troubles hépatiques puissent engendrer des états hémorragiques.

Plusieurs mécanismes peuvent entrer en jeu, qui favorisent les hémorragies des hépatiques :

1° DEFAUT DE FIBRINOGENE. — La synthèse du fibrinogène est faite par le foie. Sa concentration sanguine baisse considérablement au cours des ictères et des hépatites graves. Mais Risak a démontré que le taux du fibrinogène plasmatique peut tomber au 1/10e de sa valeur normale qui est de 4 à 5 % sans provoquer de tendance hémorragique. Les hémorragies des ictères et des hépatites graves sont donc dues plutôt au déficit de prothrombine, élaborée elle aussi par le foie.

2° DEFAUT DE PROTHROMBINE. — La cellule hépatique forme la prothrombine à partir de la vitamine K. qui est une vitamine liposoluble dont la synthèse est faite pour la plus grande part dans l'intestin par la flore microbienne.

a) Au cours des cirrhoses et des hépatites graves, la cellule hépatique ne peut former la prothrombine à

partir de la vitamine K. qui lui est pourtant fournie en quantité suffisante.

b) Au cours des ictères par rétention, l'intestin, privé de bile, ne peut absorber la vitamine K. liposoluble. Le déficit en prothrombine est dû non pas à une déficience de la cellule hépatique, mais à un manque de vitamine K. au niveau du foie (ce qui arrive aussi au cours de certaines maladies intestinales : sprue, rectocolite hémorragique, etc...).

On conçoit que dans les deux cas, il y ait une divergence des thérapeutiques à mettre en œuvre. La vitamine K. administrée par voie parentérale ne produit aucun effet sur les hémorragies des cirrhoses et hépatites graves, du moins à doses normales, car des doses massives peuvent par l'excès de vitamine K au niveau de cellules plus ou moins malades amener la formation de petites quantités de prothrombine. Par contre, les doses normales de vitamine K par voie parentérale peuvent arrêter les hémorragies des ictères par rétention.

3° EXCES D'HEPARINE. — Nous avons vu que le foie élabore un ferment : l'acide mucoïtine polysulfurique, qui a la propriété de former des complexes antiprothrombine et antithromboplastine. Ce ferment est rapidement détruit à l'air libre, ne s'opposant plus à la coagulation.

Lozner, Joliffe et Taylor ont les premiers signalé un cas de diathèse hémorragique incontestablement provoqué par un excès d'héparine. Depuis quatre autres cas ont été signalés.

Aspects cliniques des syndromes hémorragiques d'origine hépatique.

Dans la plupart des cas, il s'agit d'un syndrome hémophilo-hémogénique ou l'hémogénie est dominante et la note hémophilique très discrète. Mais il est des cas de syndrome hémophilique pur. P.-E. WEIL, dans son ouvrage sur « L'Hémophilie, affection familiale », (page 86), donne l'observation caractéristique ci-après :

« J'ai suivi (P.-E. WEIL) avec GRÉGOIRE, une jeune femme sans antécédents personnels ni héréditaires, qui était atteinte depuis deux mois d'ictère par obstruction du cholédoque avec fièvre bilioseptique. GRÉGOIRE n'osait pas l'opérer, encore qu'il jugeât l'opération indispensable, à cause d'un grand état hémorragipare (épitaxis, saignement gingival, ecchymoses étendues). Le temps de saignement était normal, mais au bout d'une heure la coupure de l'oreille se remit à saigner et cette hémorragie expérimentale dura vingt-quatre heures. Or, son sang resta liquide « in vitro » pendant trois jours : un retard de coagulation tel, je ne l'avais encore jamais vu chez l'homme, même hémophile, mais seulement chez le lapin hirudinique. « Ce « sang incoagulable formait immédiatement caillot « comme dans l'hémophilie par adjonction d'une goutte « de sérum ». Mais le caillot était irréfractile, les hématoblastes diminués étaient au nombre de 90.000. La transfusion sanguine put faire disparaître le vice hémophilique complètement de façon momentanée et faire tomber le retard durable de trois jours à deux heures. Cette femme fut opérée après transfusion sans hémorragie immédiate ou tardive. Elle guérit de son

ictère par l'ablation des calculs et le sang redevint normal de façon définitive. La lésion du foie et l'ictère avaient réalisé une hémophilie, ou plutôt une hémophilo-hémogénie, mais avec note hémophilique très largement dominante, pendant près de trois mois, que la thérapeutique causale put supprimer totalement.

3° SYNDROMES HEMORRAGIQUES DE CAUSES DIVERSES

I. — CERTAINES INFECTIONS GRAVES ET INTOXICATIONS, peuvent réaliser un syndrome hémophilo-hémogénique grave, telles que la variole hémorragique, les méningococcies, les spirochétoses, le benzol, le phosphore... C'est par l'intermédiaire d'une hépatite que semblent agir ces infections et intoxications.

II. — LES NEPHRITES CHRONIQUES. — P.-E. Weil et O. Claude ont montré que la plupart des hémorragies des néphrites chroniques relevaient moins de l'hypertension que d'un retard de la coagulation dû à des modifications pathologiques du sang. De plus, il existe bien souvent une hépatomégalie concomitante, dans laquelle il faudrait peut-être rechercher la cause du trouble sanguin.

III. — LES MALADIES DU SANG : leucémie, anémie grave, aleucie hémorragique et « certaines splénopathies », s'accompagnent souvent de syndromes hémophilo-hémogéniques.

Divers facteurs entrent en jeu : insuffisance des plaquettes, thrombopénie, facteur antithromboplastine tissulaire d'origine splénique, insuffisance hémocrasique du foie, altérations des capillaires, etc... Ici la note hémophilique est toujours bénigne.

IV. — AVITAMINOSE K. — La carence en vitamine K n'existe pratiquement pas chez l'homme. Nous avons vu, à propos des hémorragies des hépatiques, dans quel cas on pouvait concevoir un déficit final de

la synthèse de la prothrombine au dépens de la vitamine K.

Par contre, le nouveau-né n'a pas de réserves en vitamine K et la flore microbienne de son intestin ne commence à en élaborer que vers le dixième jour de la vie. Pendant la semaine qui suit la naissance le nouveau-né présente un fléchissement de son pouvoir de coagulation sanguine qui, s'il est trop important, peut entraîner des hémorragies ombilicales, des hématémèses, du mœlena, etc...

D'autre part, certains corps chimiothérapiques abaissent considérablement le taux de la prothrombine : aspirine et salicylates (Schapiro, Neivert, Singer, Lutembacher), barbituriques (Schitz et Baba), quinine (L.-A. Pirk). Un excès de vitamine K est parfois nécessaire pour corriger le prothrombopénie et ses risques d'accidents hémorragiques.

V. — AVITAMINOSE C. — Le scorbut, chez l'adulte s'accompagne d'un purpura avec fragilité des capillaires mise en évidence par la constatation d'un signe du lacet positif, et d'un léger état hémorragique.

Dans la maladie de Barlow du nourrisson, les hémorragies sont minimes aussi : purpura discret, hémorragies sous-périostées avec douleurs des membres qui pourraient être confondues avec une infection de l'os.

La vitamine C semble agir par effet direct sur la coagulation et en même temps en cimentant l'endothélium des capillaires.

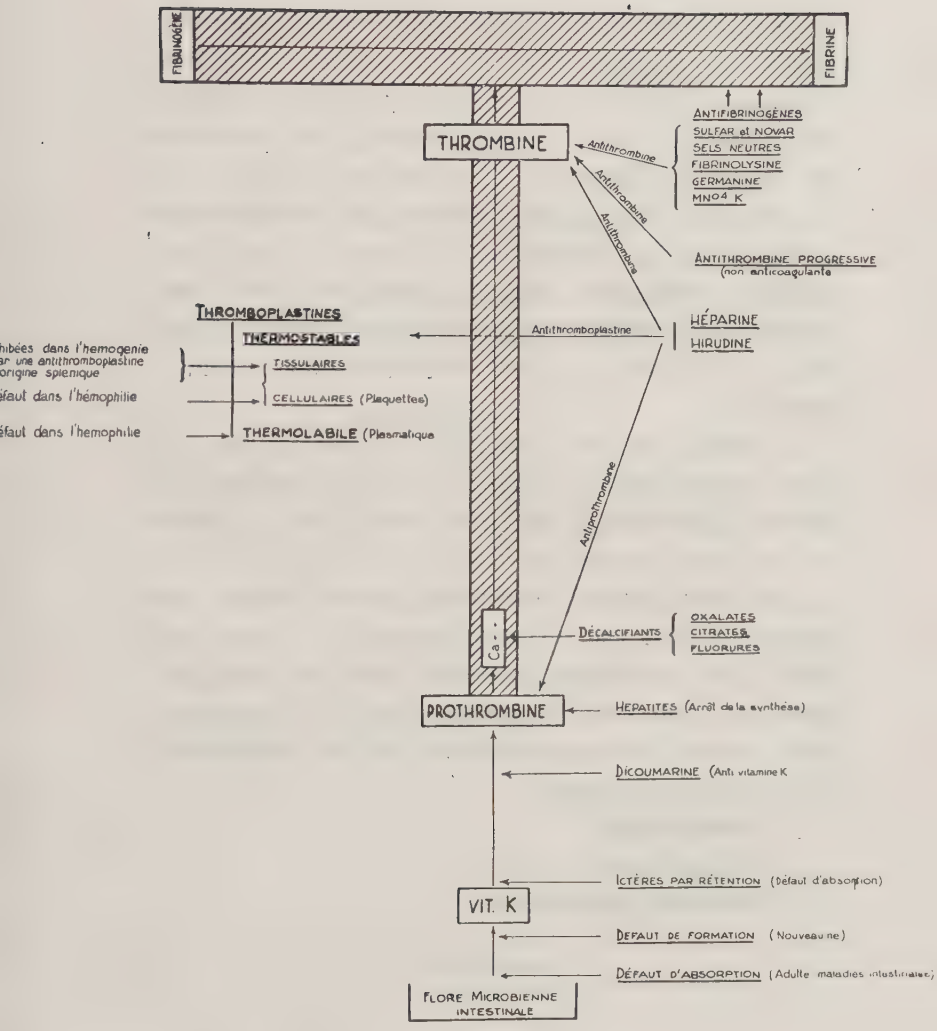
La vitamine P agirait de même et les phénomènes hémorragiques du scorbut seraient dûs à une asso-

ciation des carences en vitamines C et P.

Signalons aussi que pour SCHIFF et HIRSCHBERGER, il existerait un facteur T dans le jaune d'œuf et l'huile de Sésame, qui serait un régulateur du taux des plaquettes sanguines. Si la vitamine A paraît posséder cette propriété, c'est qu'elle renferme le facteur T.

VI. — DIATHESES HEMORRAGIQUES D'ORIGINE ENDOCRINE. — L'hémogénie, nous l'avons vu, paraît être due pour une grande part à des altérations polyglandulaires. On cite des cas typiques d'hémogénie secondaire au cours d'hyperthyroïdisme cessant par le traitement de cette dernière affection. REICHEL a signalé un cas exceptionnel d'hémophilie où la tendance hémorragique cessa et où la coagulabilité sanguine redevint normale par l'apparition d'une maladie de BASEDOW.

VII. — MALADIE D'OSLER ET HEMORRAGIOSE CONSTITUTIONNELLE ANHEMATOPOIETIQUE DE CHEVALIER OU HEMOPHILOIDE DE MAS-Y-MAGRO. — Nous ne faisons que citer ces deux maladies qui n'entraînent que des hémorragies des muqueuses, sans gravité.



ACCÉLÉRATEURS

INHIBITEURS

EN CONCLUSION de cette étude rapide des maladies hémorragipares et de leur pathogénie, nous rapportons le schéma ci-joint que nous empruntons à M. TZANCK et J.-P. SOULIER (Semaine des Hôpitaux de Paris, 23e années, N° 11 du 21 Mars 1947).

Cette figure nous paraît résumer les connaissances actuelles sur la coagulation du sang et ses divers troubles. Soulignons, toutefois, que bien des points du mécanisme pathogénique des hémorragies sont obscurs ou ne sont que des hypothèses qui restent à démontrer.

Le schéma de MM. TZANCK et SOULIER ne fait pas état des altérations vasculaires, des splénopathies, des troubles glandulaires dont nous avons parlé à propos de certaines hémorragies.

Cette étude rapide des maladies hémorragiques nous permet en tout cas de dégager un fait : c'est qu'il existe trois syndromes généraux dans le cadre desquels ont peut faire entrer tous les états hémorragipares et ces syndromes sont bien définis cliniquement. Ce sont les syndromes :

— Hémophilique.
— Hémogénique.
— Hémophilo-hémogénique.

DEUXIEME PARTIE

LES HÉMORRAGIES INTERSTITIELLES ET LES HÉMATOMES SPONTANES OU D'APPARENCE SPONTANES

SIGNES CLINIQUES ET DIAGNOSTIC

La description clinique de toutes les formes d'hémorragies interstitielles et d'hématomes observées formerait un ensemble trop vaste pour que nous la fassions dans ce travail. Nous nous bornerons donc à citer quelques-uns d'entre eux, classiques, mais dont les signes sont très connus et le diagnostic si évident qu'ils n'ont pas pour nous d'intérêt, nous attachant surtout aux formes dont le diagnostic est parfois difficile, ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques.

Nous ne pouvons donner une description d'ensemble de ces collections sanguines si variables suivant leur siège. Chaque forme clinique anatomique sera exposée. Nous essaierons ensuite de réunir quelques caractères généraux à tous ces hématomes.

1° Hématomes périnéphrétiques.

Cette forme n'est pas particulièrement fréquente. Si nous l'exposons en premier lieu, c'est que c'est une observation d'hématome périnéphrétique, observation de M. le Professeur DIEULAFÉ et du Docteur CASSAN, qui nous a inspiré le sujet de ce travail. Voici cette observation :

Le jeune C... R., âgé de 15 ans et demi est le cadet de trois enfants. Aucun antécédent pathologique notable n'est à signaler, ni chez ses parents, ni chez ses frères, et en particulier aucune trace d'hémophilie. Lui-même n'a rien présenté jusqu'en 1940. Mais cette année-là, à la suite d'une infection intestinale grave, il se couvre brusquement d'ecchymoses étendues au moindre choc. Dans les mois qui suivent, apparaissent des hémorragies gingivales et dentaires. En 1942, il part au Maroc où il présente des épitaxis importantes. Il revient à Toulouse en août 1945 dans un état de maigreur extrême dû à une entérocôlite aiguë qui l'a même rendu suspect de fièvre typhoïde.

Par un traitement classique, mais énergique, cette entérocôlite rétrocède rapidement en 15 jours environ.

Le 28 octobre 1947, l'enfant se plaint d'une douleur du côté droit pouvant faire penser à un point pleuritique. La température est à 39°. Mais l'auscultation ne révèle rien. Le lendemain le point douloureux se précise dans la loge rénale. L'auscultation est toujours muette. Le diagnostic d'infection périnéphrétique est envisagé. Les urines sont normales. Le 3 novembre aucun changement. Un traitement médical est institué : Pénicilline 30.000 Unités Oxford toutes les trois heures, et on le continue jusqu'au 9 novembre. A ce moment, la température est revenue à la normale. Le 20 novembre, le malade souffrant toujours du côté droit, le Docteur CASSAN appelle le Professeur DIEULAFÉ en consultation, qui porte aussi le diagnostic de phlegmon périnéphrétique, mais décide de s'en tenir à l'expectative.

Le soir même, la température remonte brutalement à 40°, accompagnée d'une douleur extrêmement violente, lancinante. Le Docteur CASSAN, constatant une voussure très marquée dans la région rénale droite, amène le malade à la Clinique où le Professeur DIEULAFÉ l'examine. L'existence d'une collection purulente paraît hors de doute, mais le diagnostic est hésitant : phlegmon périnéphrétique ou perforation appendiculaire ? De toute façon l'intervention immédiate est décidée : sous anesthésie générale, incision lombaire au niveau de la zone distendue. Les muscles pariétaux sont distendus, comme infiltrés. Leur incision amène l'issue d'une collection sanguine noirâtre absolument fluide. Cet hématome évacué, il est procédé à un tamponnement, puis à une transfusion sanguine.

Les mèches sont enlevées le quatrième jour, mais il se produit alors une hémorragie nécessitant une nouvelle transfusion.

L'enfant séjourne un mois à la Clinique sans qu'il se produise d'incident. Mais quinze jours après son départ, se produisent quelques hémorragies gingivales et nasales.

Le syndrome hématologique ne fut étudié qu'après la première transfusion . A ce moment, le temps de saignement était de six minutes, donc légèrement allongé. La coagulation d'une goutte de sang sur laine ne se produisait qu'au bout de 12 minutes. La formule hématologique, sans grandes modifications, indique seulement une anémie légère, conséquence de la spoliation sanguine. La numération des plaquettes n'a malheureusement pas pu être faite.

L'étude du sang de ce jeune malade faite en Avril 1946 a donné les résultats suivants :

1° *Formule leucocytaire* :

Polynucléaires neutrophiles.	58
Polynucléaires éosinophiles.	4
Polynucléaires basophiles.	2
Lymphocytes.	14
Moyens mononucléaires.	16
Monocytes.	6

L'aspect microscopique des hématies était normal.

Le temps de saignement était de 14 minutes.

Le temps de coagulation de 15 minutes sur lamé aussi bien qu'en tube.

Il y avait une ébauche de coagulation plasmatique.

En somme, l'examen de ce jeune sujet, fait avec un recul suffisant pour que l'influence des thérapeutiques antihémorragiques faites au moment des accidents, ne se fasse plus sentir, montrait qu'il s'agissait d'un syndrome hémogéno-hémophilique ou d'ailleurs ni les symptômes d'hémophilie, ni ceux d'hémogénie n'avaient de prédominance et n'était non plus d'une grande gravité.

Malgré toutes les recherches étiologiques, il n'a pas été possible d'assigner à ce syndrome une cause primitive. Il s'agit donc vraisemblablement d'une hémophilo-hémogénie essentielle.

Cette observation typique d'hématome périnéphrétique spontané, nous permet de reprendre la description des signes classiques et aussi d'autres qui le sont moins de ces accidents, et d'envisager les difficultés

de ce diagnostic quand l'existence d'un syndrome hémorragique n'est pas nettement reconnue.

Le début brutal, en pleine santé, est marqué par une douleur violente dans la région costo-lombaire et dans le flanc avec attitude antalgique. La température s'élève bientôt à 39° et au-dessus. L'état général s'altère, simulant une grave infection avec apparition d'un subictère. L'examen clinique montre l'apparition progressive d'une tuméfaction de la région rénale très douloureuse à la palpation.

Au début, cette douleur, parfois située au niveau des dernières côtes, peut simuler un point pleurétique. Mais l'auscultation reste muette.

Plus tard, quand la masse périrénale s'est constituée, en présence de douleurs intenses, lancinantes, avec fièvre, à quoi pense-t-on naturellement : à un phlegmon périnéphrétique ou à un abcès de la loge rénale. Si l'hématome est moins important, intracapsulaire, la palpation de cette masse enflammée et douloureuse peut faire porter le diagnostic de pyélonéphrite aiguë. Mais dans tous ces cas le syndrome urinaire est absent.

On peut aussi relever de nombreux autres diagnostics erronés, mais bien excusables, puisque le Professeur MONDOR (Presse Médicale du 25 Janvier 1947, page 36), signale que dans tous les cas connus, le diagnostic n'a été que très rarement fait. Ainsi a-t-on pu prendre un hématome périnéphrétique pour une perforation d'appendice rétro-cœcal, pour une torsion de la rate ou d'un kyste de l'ovaire, pour un cancer du colon et même pour une hernie étranglée.

Dans l'article cité ci-dessus, le Professeur MONDOR signale, à propos d'un hématome dû, il est vrai, à une néoplasie rénale, une « crépitation au-dessous de l'angle costo-vertébral, un peu au-dessus de la crête iliaque, dans cette zone faible où viennent pointer les collections et où il est facile de s'enquérir de la consistance d'une tuméfaction profonde ». Ce signe, qui est pathognomonique d'une collection sanguine permettrait, si on le perçoit, de faire le diagnostic d'hématome périnéphrétique spontané.

Ces hématomes périrénaux sont, nous le voyons, d'un diagnostic délicat, d'autant plus qu'ils sont rares. WUNDERLICH les avait signalés en 1856. LENORMANT en 1911 en avait fait une description classique, basée sur les seules treize observations qui avaient été alors publiées. En 1945, le Professeur MONDOR, en comptait en tout 200 cas publiés, qui étaient de diverses origines. Les hématomes spontanés périnéraux au cours des maladies hémorragiques sont, par conséquent, encore plus rares.

2° Hématomes du Plancher buccal.

Ces accidents sont moins rares que les précédents. Mais ils ne sont jamais primitifs, soit qu'lls succèdent à une injection intragingivale faite le plus souvent dans un but anesthésique, soit qu'ils soient secondaires à une hémorragie première : rétro-orbitaire, hématome du psoas, etc, soit enfin qu'ils soient secondaires à un état infectieux.

La symptomatologie en est très impressionnante. Rapidement apparaît une tuméfaction intrabuccale qui

gagne la joue, puis la région sous-hyoïdienne. Les souffrances sont très vives, la déglutation d'emblée très gênée devient vite impossible. L'élocution est, elle aussi, très difficile.

L'examen nous montre une tuméfaction du plancher de la bouche qui soulève et projette en avant la langue, empêchant les arcades dentaires de se refermer. La muqueuse est noirâtre, recouverte d'une fausse membrane grisâtre. La peau de la joue et du cou est ecchymotique.

Quand l'hématome prend des proportions encore plus importantes, la respiration devient elle-même difficile et UMHREIT a signalé un tel cas où il a fallu inciser l'hématome d'urgence.

Tous ces phénomènes sont accompagnés d'une fièvre qui s'élève rapidement au-dessus de 39° et, ici encore, si on n'est pas prévenu de l'existence d'une affection hémorragique, ce tableau aigu fébrile peut aiguiller le diagnostic vers un phlegmon du plancher de la bouche à évolution suraiguë, surtout évidemment, dans le cas d'un hématome consécutif à une infection primitive. Cependant, ce tableau bruyant rétrocède rapidement et sans laisser de traces, sous l'effet du traitement antihémorragique.

3° **Hématomes intramusculaires.**

Ces hématomes sont « les plus fréquentes parmi les formes rares de l'hémophilie ». (P.E. WEIL). Mais ils ne se voient que dans les formes où il existe des troubles sanguins importants, aussi est-il rare de ne pas connaître l'existence du syndrome hémorragique

causal, au moment de l'accident.

Il est aussi remarquable que ces hémorragies rares se repoduisent fréquemment chez certains hémophiles ou hémogéno-hémophiles, ce qui a fait admettre par P.-E. Weil une prédisposition chez certains sujets, prédisposition déterminée par une certaine fragilité des fibres ou des faisceaux musculaires. Suivant les cas, et surtout suivant la diathèse causale, ces hématomes peuvent apparaître primitifs ou secondaires à une autre hémorragie, à un traumatisme, à une infection.

En principe tous les muscles peuvent être atteints, cependant il existe des formes qui se rencontrent plus fréquemment.

a) Hématome du quadriceps fémoral.

Sans raison apparente un sujet en pleine santé ressent dans la cuisse une douleur qui va en augmentant. La cuisse augmente de volume, la température s'élève; quelques troubles digestifs et un subictère marquent l'atteinte de l'état général.

La palpation très douloureuse, permet de constater la présence d'une tumeur profonde, en fuseau, dure et douloureuse. La peau n'est pas modifiée, mais est plus chaude à ce niveau avec une circulation collatérale marquée.

Le diagnostic de phlegmon profond, d'ostéopériostite, de sarcome de la cuisse peut être porté, surtout si un traumatisme est à l'origine de l'accident. Seuls les antécédents peuvent faire porter d'emblée le diagnostic d'accident hémorragique.

L'évolution est assez longue. Ce n'est guère qu'au bout d'un mois que la tuméfaction commence à se résorber, et que la douleur s'atténue, ne laissant d'autres séquelles qu'un peu de gêne et de fatigabilité. Rares sont à ce niveau les phénomènes douloureux persistants à type de névralgies et de paralysies définitives. De même, on n'observe presque jamais d'induration, ni d'ostéome.

b) Hématomes du proas-iliaque.

C'est la forme d'hématome intramusculaire la plus fréquente et la plus classique chez les hémophiles. Elle n'apparaît, en réalité, que chez des sujets présentant des troubles importants de la crase sanguine.

Brusquement, à la suite d'un mouvement un peu brusque ou à la suite d'une hémorragie quelconque, un sujet ressent une violente douleur dans l'aine, douleur exacerbée par le moindre mouvement du membre inférieur et qui l'oblige à s'aliter.

La douleur s'accentue progressivement, la fièvre s'élève, un subictère apparaît accentué par la constitution d'une anémie concomitante.

La palpation permet de constater la présence d'une tumeur douloureuse dans la fosse iliaque droite.

Deux erreurs sont possibles : Chez un sujet dont on ignore la diathèse hémorragique, le chirurgien peut intervenir, croyant à un psoïtis ou à un abcès appendiculaire rétro-cœcal.

P.-E. Weil recommande, en présence d'une tuméfaction de la fosse iliaque, de même qu'en présence

d'une arthropathie du genou, de rechercher les antécédents héréditaires et personnels du malade et de pratiquer un examen hématologique, de façon à dépister la complication hémophilique, toujours possible.

La seconde erreur consiste à croire à une hémorragie, chez un hémophile et à méconnaître l'existence d'une appendicite.

Cependant, quelques signes, inconstants il est vrai, peuvent dans les jours qui suivent assurer le diagnostic. Souvent, une deuxième hémorragie, hémarthrose ou hématurie, survient le deuxième jour. Au bout, d'une semaine, environ, le sang fuse parfois à la face interne de la cuisse où une large ecchymose apparaît. En même temps la tumeur iliaque diminue, les douleurs s'atténuent et l'état général s'améliore.

Enfin, quand on en recherche les signes, on constate fréquemment une paralysie du nerf crural qui se manifeste par une diminution de la flexion de la cuisse sur le bassin et une abolition de l'extension de la jambe sur la cuisse. Le réflexe rotulien est aboli. La sensibilité de la face interne de la cuisse et de la jambe est plus ou moins abolie.

c) Hématomes fessiers.

Consécutifs soit à une injection thérapeutique ou à un traumatisme, ces hématomes donnent encore une symptomatologie constituée par une tuméfaction profonde plus ou moins importante, très douloureuse, avec impotence fonctionnelle. Il existe, ici encore, une altération marquée de l'état général, avec fièvre. La tuméfaction peut provoquer une paralysie du sciatique,

ordinairement transitoire, mais qui peut être durable, tout au moins au niveau d'une branche terminale du nerf.

d) Hématomes des jumeaux.

Le plus souvent, les accidents analogues à tous les hématomes intramusculaires que nous avons décrits, surviennent à la suite d'un trauma direct et sont fréquemment associés à une hémarthrose du genou. Souvent se produit une rétraction cicatricielle du triceps provoquant une demi-flexion du genou et un important équinisme, le tout provoquant une impotence notable rendant la marche très difficile.

e) Hématomes musculaires du membre supérieur.

Ils sont plus rares qu'au membre inférieur. Mais, le plus souvent, ils laissent des séquelles plus importantes : paralysies nerveuses et myosites scléreuses.

Conclusions.

Nous ne prétendons pas avoir, dans ce court rappel clinique, décrit toutes les formes d'hématomes que l'on peut observer au cours des maladies hémorragipares, ni même les avoir énumérées toutes. Cependant, nous pensons avoir montré les difficultés que peut présenter leur diagnostic quand la maladie hémorragipare n'est pas antérieurement connue, et même quand elle est décelée.

De cette étude clinique nous tirerons les conclusions suivantes générales à toutes les formes d'hématomes :

1° Les hématomes peuvent être secondaires à un traumatisme : choc direct, piqûre ou effort violent; ils peuvent être secondaires à une autre hémorragie. En réalité, ils sont le plus souvent d'apparence absolument spontanée, même au cours d'une hémophilie pure, alors qu'il est classique que le malade ne saigne jamais spontanément.

2° Toutes les observations que nous avons pu relever mentionnaient une fièvre notable, accompagnée d'une atteinte assez profonde de l'état général, d'un subictère, avec urines rares et chargées. Bref, le tableau clinique général est celui d'une infection.

Et pourtant dans tous les cas où une intervention avait eu lieu, il n'avait jamais été trouvé des signes d'infection de l'hématome; le sang collecté est liquide, non purulent; les examens microscopiques directs et les cultures ne décèlent jamais de microbes.

Il faut donc admettre que les signes généraux et la fièvre sont dûs à la résorption des produits toxiques provenant de l'autolyse des éléments du sang au niveau de l'épanchement, tout comme une brûlure, même non infectée provoque une fièvre élevée par résorption des toxines des tissus brûlés.

3° La douleur est intense, débutant souvent violemment, parfois même en coup de poignard. Elle entraîne une impotence fonctionnelle considérable et ordonne des attitudes antalgiques. Souvent aussi elle est lancinante. Tous ces caractères de la douleur peuvent, eux aussi, amener à penser à une infection aiguë localisée.

4° Dans le cas d'hématome profondément situé, l'examen clinique et surtout la palpation permettent de percevoir une tuméfaction plus ou moins tendue, ordinairement située dans un espace connu anatomiquement de l'organisme. Cette palpation est très douloureuse.

Dans le cas d'épanchement superficiel, suivant l'espace dans lequel fuse l'hémorragie, on peut observer une tuméfaction circonscrite ou diffuse. La peau n'est pas modifiée en elle-même, mais elle est chaude, tendue et luisante, parcourue par un réseau circulatoire collatéral très marqué. Si l'épanchement sanguin ne vient pas fuser directement au-dessus du derme, il n'y a pas d'ecchymose. Le moindre contact est douloureux. Dans certains cas une fluctuation est perceptible.

En résumé, nous voyons donc que le diagnostic

des épanchements sanguins est très souvent des plus délicats. Et pourtant, il importe de faire un bilan clinique aussi précis que possible pour traiter raisonnablement ces accidents. De ce diagnostic dépend le pronostic vital quelquefois, fonctionnel du moins très souvent.

a) La présence d'une tuméfaction est décelée. Est-elle solide ou liquidienne ? Cette première question est ordinairement résolue assez facilement.

b) Quelle est la nature du liquide épanché ? C'est ici que se présentent les difficultés. Nous avons vu combien l'aspect clinique de ces hématomes ressemble à celui des collections purulentes. Seuls les antécédents hémorragiques peuvent parfois faire soupçonner l'hématome.

Le Professeur MONDOR, dans l'article que nous avons signalé plus haut (Presse Médicale du 27 Janvier 1947), insiste sur la recherche de la crépitation sanguine, qui lui a permis de diagnostiquer la nature hémorragique d'un épanchement périrénal spontané. C'est un signe évidemment précieux, quand il existe.

M. P.-E. WEIL va jusqu'à recommander un examen systématique des temps de saignement et de coagulation dans tous les cas de tuméfaction douloureuse et fébrile et, en particulier, au niveau des fosses iliaques.

Il faut, néanmoins, se garder de l'erreur qui consisterait à ne pas intervenir sur une collection purulente sous prétexte que le malade étant hémophile ou homogéno-hémophile, la collection peut être de nature sanguine.

c) Quelle est la cause de l'hématome ?

Dans certains cas, l'hémophilie familiale ou sporadique, un syndrome hémogéno-hémophilique essentiel, ou l'hémogénie sont connus de longue date.

Bien souvent aussi la maladie causale du syndrome hémorragique apparaît nettement. Mais, quelquefois, la pathogénie des hémorragies demeure obscure et ce n'est que par de longues et minutieuses recherches cliniques, appuyées par des investigations biologiques que le diagnostic de la cause peut être fait.

Il importe cependant de rechercher avec précision la carence ou la lésion déterminantes de la suffusion sanguine, ce qui permet de faire un traitement étiologique précis, celui qui donne les meilleurs résultats.

Pour cela le laboratoire nous offre toute une gamme de moyens :

1° Etude de la coagulation : Une seule technique est vraiment à retenir car elle donne des résultats précis et sûrs et en même temps elle n'est pas compliquée et n'exige pas un matériel délicat. (C'est la technique des tubes qui mesure la coagulation du sang veineux, sans faire intervenir le moins du monde, par conséquent, les thromboplastines tissulaires (sang recueilli par une piqûre au bout du doigt pour la technique des lames ou des tubes capillaires).

On utilise des petits tubes à hémolyse préalablement chauffés au rouge sombre, d'un demi-centimètre de diamètre.

On recueille le sang dans ces tubes par ponction

veineuse avec une aiguille de Vernes et on bouche le tube avec un tampon de coton. Les tubes sont conservés à une température de 15° environ. On considère que la coagulation est terminée quand on peut retourner entièrement le tube dont le caillot sanguin est fixé.

La coagulation normale se fait en 5 ou 8 minutes. Une coagulation retardée après 15 minutes est pathologique. Après une heure, il s'agit d'hémophilie ou d'état hémorragique grave. Dans les états hémogéniques, la coagulation est peu retardée (de 12 à 15 minutes).

2° Etude du temps de saignement : On utilise la méthode suivante (DUKES) : avec un vaccinostyle, on fait au lobule de l'oreille, une incision de 1 mm. de façon que l'hémorragie qui en résulte donne en une demi-minute une tache de 1 cm. de diamètre.

Toutes les demi-minutes on applique le papier buvard sur la petite incision et on note le moment où il ne se produit plus de tache.

Normalement le saignement dure de 3 à 4 minutes. Après 10 minutes, il faut se méfier des hémorragies possibles. Dans les états hémogéniques le temps de saignement est prolongé au-delà de 10 minutes.

3° Rétractilité du caillot : Quand la coagulation s'est .produite, on détache la partie supérieure du caillot du tube à l'aide d'un fil de platine. Normalement, il se rétracte et laisse transsuder en 12 heures la moitié ou le tiers de son volume de sérum. Si

la rétractilité ne se produit pas on a à faire à une thrombopénie, à un purpura grave, à une maladie de WERLHOF, etc...

4° Le signe du Lacet : explore la résistance capillaire : on on applique au-dessus du coude un lien élastique qui permet le passage du pouls. On laisse ce lien en place pendant dix minutes. Si le signe du lacet est positif on note à ce moment en dessous du lien de petites taches purpuriques.

Ce signe est positif dans les états hémogéniques (et aussi dans la scarlatine).

5° Temps de QUICK : Cette épreuve qui permet de rechercher la teneur en prothrombine du sang repose sur le schéma classique de la coagulation du sang :

Prothrombine + thromboplastine + sels de Ca —— thrombine

thrombine + fibrinogène —— fibrine

On prélève le sang de deux sujets normaux et le sang du malade. Ce prélèvement de 9 cc. se fait à l'aide d'une seringue vaselinée et le sang est immédiatement versé en agitant dans un verre contenant 1 cc. de solution d'oxalate de soude N. Le plasma sera recueilli soit par décantation, soit par centrifugation.

On verse ensuite dans un tube à hémolyse préalablement chauffé au rouge : 0,1 cc. de plasma du sujet normal témoin.

0,1 cc. de la préparation de thromboplastine.

0,1 cc. de la solution de chlorure de calcium N.

On agite et on plonge dans un bain-marie à 38°.

On incline de temps en temps le tube pour saisir

le moment où la coagulation se fait brusquement. Le temps de Quick est le temps écoulé entre l'immersion et la coagulation. Il est de 25" environ chez un sujet normal.

On recommence avec le sang du deuxième témoin pour éprouver la valeur de la préparation de thromboplastine. Enfin on mesure le temps de Quick du malade. Si le temps est augmenté on fait plusieurs dilutions du plasma du sujet normal témoin dans du sérum salé à 8,5 % jusqu'à ce qu'on obtienne deux temps rigoureusement égaux. Le taux de dilution du plasma normal donne le taux de prothrombine du malade, celui-ci étant pris égal à 100/100 chez le sujet sain.

Ce temps de Quick mesure la déficience en prothrombine, soit par déficience de la cellule hépatique (cirrhoses, ictères, etc...), soit par insuffisance en vitamine K (ictères par rétention, coeliakies, diarrhées chroniques, etc...).

TROISIEME PARTIE

LE TRAITEMENT DES HÉMATOMES SPONTANES AU COURS DES MALADIES HÉMORRAGIPARES

Il est bien évident qu'ici, comme dans toutes les maladies, deux sortes de traitements doivent être mis en œuvre :

A) **Le traitement de l'accident local.**

B) **Le traitement de sa cause.**

Cette deuxième partie comprend, elle-même, deux ordres de faits distincts :

1° D'abord le traitement tendant à éviter la continuation de l'hémorragie.

2° Ensuite, le traitement de fond pathogénique ou étiologique cherchant à éliminer définitivement la maladie causale ou à empêcher ses retours offensifs ultérieurs.

A) LE TRAITEMENT LOCAL

En principe, il ne faut pas intervenir localement. Ces hématomes ne s'infectent pratiquement jamais, ils se résorbent progressivement tout seuls en ne laissant pas de séquelles.

Cependant, il est des cas où l'incision s'impose, quand par son importance ou par sa localisation l'hématome fait courir un risque grave au malade. Tels

sont les hématomes sushyoïdiens qui risquent d'amener une asphyxie par compression ou obstruction des voies respiratoires supérieures. Tels sont encore, les hématomes intramusculaires ou intermusculaires qui, fusant vers la peau, risquent de faire éclater celle-ci, donnant lieu à une hémorragie externe importante saignant le malade à blanc.

D'autre part, par suite d'une erreur de diagnostic, la collection sanguine est parfois incisée alors que le chirurgien est à la recherche du pus, quoiqu'il en soit, en présence d'un hématome incisé, il faut vider la poche, la laver très soigneusement au sérum physiologique salé ou bicarbonaté. Après quoi, un pansement sera fait à plat avec une gaze imbibée de sérum sanguin frais ou desséché ou d'extraits de tissus : pulpe de rate (NOLF), muscle d'oiseau DE MARTEL), muscle de lapin (P.-E. WEIL), ou bien de venin de Daboia, qui donne une coagulation immédiate avec un caillot bien rétracté (P.-E. WEIL).

Dans certains cas où un pansement à plat est impossible à cause de la profondeur de la poche on sera amené à bourrer provisoirement celle-ci avec des mèches de gaze imbibées de sérum sanguin ou des substances énumérées ci-dessus.

Autant que possible, il ne faut pas suturer la plaie, mais quand la situation de celle-ci y conduit, il ne faut le faire qu'après une hémostase soigneuse et par petits points rapprochés, reliant intimement les lèvres de l'incision avec le maximum de chances pour qu'une cicatrisation rapide se forme sans hémorragie des parois.

Dans tous les cas, il faut proscrire absolument la suture par les agrafes de MITCHELL.

Nous signalons en terminant cette étude des agents thérapeutiques locaux, une acquisition nouvelle dans ce domaine : c'est celle de l'emploi de la « thrombine purifiée », qui a pu être isolée en 1941 par ASTRUP et DARLING sous forme d'une poudre blanche de saveur sucrée, soluble dans l'eau. L'application locale produirait une coagulation immédiate chez tous les sujets, même chez l'hémophile, et sans provoquer de réaction secondaire nocive.

A ce traitement local, il faut adjoindre un traitement général. Quand on incise un hématome, en sachant que c'est un hématome et en connaissant sa cause, il faut même faire ce traitement général avant l'intervention.

La thérapeutique générale s'adresse à la cause de l'hémorragie. Elle est la même, qu'il s'agisse d'une hémorragie externe, d'un hématome secondairement ouvert ou d'une hémorragie interne. C'est une hémostase à distance : une téléhémostase (P.-E. WEIL).

Nous allons, dans le chapitre suivant reprendre, une à une, les maladies hémorragipares en indiquant les thérapeutiques causales connues jusqu'à ce jour.

B) TRAITEMENT GENERAL

I. — Hémophilie.

Deux sortes de faits sont à envisager :

— Le traitement au moment des accidents.

— Le traitement de fond tendant à modifier la diathèse.

1° *Le traitement des accidents* s'adresse à plusiéurs moyens :

a) On peut, dès la reconnaissance de l'hématome, faire une injection de sérum sanguin humain ou animal : sérum de cheval, de lapin, de cheval saigné et en voie de réparation (Hémostyl), de lapin modifié par injection de sang de cheval (sérum de DUFOUR et LE HELLO ou ANTHEMA).

Ces injections doivent se faire par voie sous-cutanée pour éviter les hématomes que peuvent provoquer, dans l'hémophilie, les injections intramusculaires.

b) la transfusion d'une petite quantité de sang (20 à 50 cc) corrige immédiatement l'incoagulabilité sanguine (FEISSLY).

c) On peut encore avoir recours à la transfusion de 50 cm3 de plasma sanguin à condition toutefois que ce ne soit pas du plasma d'hémophile (FEISSLY). De préférence, il vaut mieux avoir recours à du plasma frais qu'à du plasma conservé.

d) L'extrait de plaquettes (Hémoplastine de PARKES DAVIS ou COAGULENE) a une action favorable, mais ne semble pas modifier le retard de coagulation.

e) NOLF conseille l'injection sous-cutanée de petites doses de peptones qui provoquerait un accroissement de la thrombokinase par les leucocytes et les endothélia vasculaires. On injecte chez l'adulte 10 cm3 et chez l'enfant 3 cm3 d'une solution à 10 % de peptone de WITTE dans du sérum artificiel.

f) Il existe encore de nombreuses autres techniques, mais ce sont les trois premières qui ont, seules, une valeur thérapeutique réelle. D'ailleurs, même ces trois méthodes, qui sont reconnues comme les plus efficaces, ne raccourcissent vraiment que les temps de coagulation très allongés (de l'ordre de 2 à 3 heures).

Cependant nous signalerons l'utilisation récente du fibrinogène (Presse Médicale n° 75 du 27 Décembre 1947, page 888) dans l'hémophilie. Le Professeur Van Greveld et le Docteur G. Mastenbrock, d'Amsterdam, ont communiqué les résultats obtenus aussi bien « in vitro » que « in vivo » au moyen d'une solution de fibrinogène. Celui-ci étant obtenu par précipitation par l'éther du plasma normal. L'injection se fait par voie intraveineuse. Elle provoque une diminution considérable du temps de coagulation, diminution qui se fait sentir pendant longtemps. L'injection réitérée ne cause aucune réaction pénible et il n'y a point ensuite de période réfractaire.

Les auteurs de ce travail concluent en disant qu'on ne sait pas encore si l'action coagulante du plasma et des autres liquides biologiques est due à des albuminoïdes ou à des matières liées aux albuminoïdes.

2° *Traitement de fond de la diathèse.* — Quand les accidents sont améliorés, il faut songer à éviter leur retour « in loco » ou en un autre point de l'organisme. Pour cela, il convient d'appliquer un traitement de fond de la diathèse hémophilique. De nombreux traitements ont été essayés soit d'une façon empirique, soit en s'appuyant sur les connaissances

pathogéniques. Il est incontestable que les résultats de certains d'entre eux sont très brillants et ont complètement changé le pronostic autrefois si sombre de l'hémophilie.

a) *Injections sériques continues.* — Tous les mois, pendant un an, ensuite tous les deux mois, on injecte au malade vingt centimètres cubes de sérum sanguin frais ou conservé : sérum humain ou animal (cheval).

Ceci est le traitement classique de la diathèse hémophilique, traitement de P.-E. Weil. Cet auteur est même parvenu à faire disparaître toute trace de la maladie chez un hémophile familial par un traitement sérique poursuivi pendant six ans. Ajoutons, cependant que P.-E. Weil s'empresse de déclarer que ce cas de guérison définitive est absolument exceptionnel.

Ce traitement n'expose à aucune difficulté, car, chose curieuse que nous avons signalée dans notre première partie, on n'observe jamais d'accidents anaphylactiques chez les hémophiles.

b) *Petites transfusions répétées.* — Ce traitement consiste à faire au malade une petite transfusion de 20 à 50 cm3 tous les quinze jours ou tous les mois. Ces transfusions ont moins d'effet sur la diathèse que le sérum, alors que leur efficacité est au moins aussi grande contre les accidents de l'hémophilie.

Par contre, il ne faut jamais faire d'injection de sang sous-cutanées ou intramusculaires. On risque de provoquer de gros hématomes et ces voies d'introduction sont inefficaces dans l'hémophilie, alors qu'elles donnent d'excellents résultats dans l'hémogénie.

c) *Vitamines : Vitamines C et P.* — Nous avons vu dans la première partie de ce travail qu'elles ont une action très nette sur les endothelia. Il est difficile de séparer nettement l'action de chacune d'entre-elles. Peut-être ces deux vitamines ont-elles un certain effet dans l'hémophilie par activation de la formation des thromboplastines tissulaires. Mais, de toute façon, cet effet n'est qu'immédiat et non durable.

Vitamine K. — Cette vitamine qui est à l'origine de la prothrombine ne joue aucun rôle dans le traitement de l'hémophilie car, dans cette maladie, ce n'est pas la prothrombine qui fait défaut, mais la thromboplastine.

d) *Extraits ovariens et substances œstrogènes.* — Partant du fait que l'hémophilie ne se voit pas dans le sexe féminin, certains auteurs ont pensé que l'injection d'extrait ovarien (folliculine) pouvait modifier la diathèse. Les Américains Kim et Van Allen (1932), Kocsis et Hassk (1938), puis Birch et Niehan, ont fait d'importants travaux sur ce sujet. Mais, ils sont arrivés aux conclusions suivantes, à savoir que l'opothérapie ovarienne n'agit qu'à certaines périodes du cycle menstruel, pendant un temps limité et enfin à condition seulement d'être injectée à très hautes doses.

Turpin, Bourlière et Sassier, reprenant ces travaux en 1943, utilisèrent le dioxy-diethylstilbène ou (Stilbocstrol) qui doit être injecté en solution huileuse, par voie intramusculaire à la dose de 0,5 mgr. à 1 mgr. par jour pendant cinq jours. Cette thérapeutique ramène le temps de coagulation aux environs de la normale. On a pu juguler ainsi des accidents

hémorragiques résistant depuis 14 jours à toutes les thérapeutiques classiques et qui cessèrent à la suite d'ingestion de 10 mgr. de distilbène (CATHALA-DE LIGNÈRES et ALISON). Car la thérapeutique par voie parentérale peut-être remplacée par l'ingestion de 5mgr trois fois par semaine de Stilboestrol, produit qui est aussi actif par voie buccale.

A ce traitement d'attaque vient s'ajouter un traitement de fond, d'entretien, qui donne d'excellents résultats (Hôpital Lariboisière, à Paris) :

Une dose de 3 mgr., trois fois par semaine et une semaine sur deux suffit à consolider le traitement d'attaque et à éviter le retour des accidents hémophiliques, et ceci sans réaction mammaire.

Tels sont les traitements, actuellement reconnus comme efficaces, de l'hémophilie. Bien d'autres essais ont été tentés tels que l'opothérapie splénique, le calcium, etc..., mais aucun n'a donné de résultat net, ou en tout cas comparable aux méthodes essentielles, que nous avons citées.

De ces méthodes, les unes tendent à fournir du sang circulant la thromboplastine qui lui manque (sérothérapie, hémothérapie); les autres à activer la formation de cette thromboplastine par les endothélia vasculaires (vitamine C) ou en mettant en œuvre tout le système glandulaire de façon à modifier tout le système humoral (Stillœstrol).

II. — HEMOGENIE

1° Traitement des accidents hémorragiques.

Si la collection sanguine s'ouvre spontanément ou si elle est ouverte au cours d'une intervention, le traitement local de l'hémorragie ainsi provoquée est sensiblement le même que celui des hémorragies externes au cours de l'hémophilie.

a) *Le traitement des hémorragies internes* (exceptionnelles, répétons-le dans l'hémogénie), sera par contre différent.

La « téléhémostase » sera réalisée ici par l'injection intramusculaire de 15 à 20 cc. de sang, deux fois par jour, ou encore par l'isodermothérapie qui consiste à faire une injection sous-cutanée de 20 à 40 cc. de sang prélevé soit au malade, soit à l'un de ses parents, et additionné de 1 % de citrate de soude. Mais, il importe de se méfier des cas, d'ailleurs exceptionnels, d'hémotrypsie qui se traduit par une accentuation des hémorragies (sorte de réaction allergique).

b) *La grande transfusion de sang* peut être indiquée dans le cas d'hémorragie interne particulièrement intense. Mais, il convient de ne pas la faire à la légère, et de n'injecter d'abord dans les veines qu'une petite quantité de sang pour étudier d'abord les réactions de ces sujets qui présentent une instabilité humorale particulière.

c) *En raison de la fragilité spéciale des capillaires* au cours de l'hémogénie, on a essayé d'utiliser l'acide

ascorbique qui est eutrophique de leurs parois. En poussées aiguës, on fait jusqu'à 200 à 400 milligrammes par voie intraveineuse. Ce tratement a donné de magnifiques résultats à ROGER et SCHRODER, à VOGT et Mme BERTRAND-FONTAINE.

d) *Traitement opothérapique.* — Pour P.-E. WEIL, nous l'avons vu, l'hémogénie serait un syndrome dû à plusieurs causes, parmi lesquelles jouent un grand rôle les dérèglements glandulaires. Aussi cet auteur a-t-il tenté divers traitements opothérapiques : extraits hépatiques injectables ou encore hémato-éthyroïdine.

Ces essais n'ont, à vrai dire, pas été couronnés de nets succès thérapeutiques.

2° Traitement de fond de la Diathèse.

a) *Radiothérapie. — Rate.* — La radiothérapie fut appliquée en 1920 par STEPHAN. Après une réactivation possible des symptômes au début du traitement, on voit s'améliorer nettement le syndrome clinique et hématologique. Il semble donc qu'il y ait à essayer la méthode avant de conclure à la nécessité de la splénectomie.

M. LEVY et L. GALLY (Pr. Médicale du 18 octobre 1939), indiquent la technique exacte de la radiothérapie splénique. Cette radiothérapie se fait par série de 1500 r à 3000 r avec un repos minimum de trois à quatre semaines entre chaque série.

Ce traitement est poursuivi par étapes,, « à la demande », en s'appuyant sur l'étude des syndromes cliniques et hématologiques, jusqu'à guérison com-

plète. La radiothérapie ne doit donc être envisagée comme un acte unique, mais comme une série d'attaques successives avec contrôle du bénéfice acquis pour chaque série. D'autant plus que la susceptibilité individuelle aux rayons X, varie beaucoup d'un malade à l'autre.

D'autre part, les recherches de RAVINA et de TORIOLLI paraissent bien montrer que non seulement la rate, mais aussi tout le système réticulo-endothélial serait intéressé dans l'hémogénie. Il serait donc logique de ne pas limiter l'irradiation à la rate, mais d'essayer d'irradier systématiquement les régions riches en ganglions (inguinales et axillaires), tout au moins dans des cas graves ou résistants.

Moelle osseuse. — Ici ce ne sera pas une radiothérapie stérilisante, comme la radiothérapie splénique, mais des doses excitantes que l'on emploiera. C'est en se basant sur l'hypothèse de FRANCK, d'après laquelle les plaquettes seraient formées à partir des mégacaryocytes, que cette méthode a été essayée. Elle a donné un excellent résultat à ZONDECK, comme complément d'une splénectomie, alors qu'elle avait été inefficace avant celle-ci.

Ovaire. — P.-E. WEIL guérit ainsi une récidive grave d'une hémogénie apparemment guérie deux ans auparavant par une splénectomie.

On peut se demander d'ailleurs si les antagonistes de la folliculine n'agiraient pas de même : hormone mâle et même lutéïne.

b) *La splénectomie.* — Cette méthode inovée en 1916 par KAZNELSON (Wiener Klinische Wochenschrift), compte à son actif d'éclatants succès. Les raisons exactes de ces succès sont d'ailleurs obscures. Nous ne reprendrons pas ici les hypothèses pathogéniques concernant le rôle de la rate dans l'hémogénie; quoiqu'il en soit la splénectomie est indiquée :

1° *Dans les formes chroniques sévères*, quand le traitement médical est devenu ou reste insuffisant et quand l'aspect du malade devient inquiétant.

2° *Dans certaines formes aigues* où le tableau clinique laisse présager d'une mort prochaine malgré le traitement médical. Il ne faut d'ailleurs pas cacher que dans ces cas la mortalité opératoire est très élevée (jusqu'à 80 % dans certaines statistiques).

Dans les formes bénignes, il ne faut pas opérer.

La splénectomie n'est pas une opération particulièrement grave dans l'hémogénie. La rate n'est pas beaucoup hypertrophiée, ni particulièrement vascularisée, sans adhérences. La mortalité opératoire n'est pas très élevée : de 4 à 17 % suivant les statistiques. Il est bien entendu d'ailleurs qu'il faut préparer minutieusement le malade avant l'intervention, à l'aide de thérapeutiques médicales que nous avons décrites ci-dessus.

Résultats : Ils sont variables, et mal expliqués. Nous avons vu en étudiant la pathogénie de la maladie que le rôle exact de la rate dans l'hémogénie n'était exactement défini, non plus que celui du système réticulo-endothélial en général. Immédiatement après l'o-

pération le nombre des plaquettes augmente considérablement et les phénomènes cliniques hémorragiques ou purpuriques s'atténuent nettement. Mais ces résultats sont instables. Il est des cas où la guérison ou tout au moins l'atténuation des signes cliniques sont définitifs (81 % des cas).

Dans 6,6 % des cas, la reprise du syndrome clinique et hématologique se fait au bout de quelques semaines ou quelques mois. Il faut voir là des cas où l'atteinte du système réticulo--endothélial est générale et non strictement splénique. Contre ces récidives on est beaucoup moins bien armé. On peut toutefois irradier la moelle osseuse, les ovaires et aussi poursuivre le traitement médical.

III. — HEMOPHILO-HEMOGENIE

Nous avons vu que l'association hémogéno-hémophilie pouvait se voir soit isolée, véritable diathèse d'origine obscure et indéterminée, soit secondairement à une autre maladie. Dans les chapitres suivants, nous étudierons le traitement de ces cas qui est essentiellement celui de la maladie causale.

Mais quand l'hémophilo-hémogénie se présente comme une véritable diathèse hémorragique, il faut s'adresser aux moyens thérapeutiques que nous avons étudiés pour chacune des deux maladies qui sont ici associées. Nous avons vu dans les deux paragraphes précédents que l'arsenal thérapeutique est assez étendu. Il est bien évident qu'il convient de traiter surtout celui des deux syndromes qui se manifeste le plus nettement, soit cliniquement, soit au cours des exa-

mens biologiques. Et dans le cas qui nous intéresse, des hémorragies interstitielles, c'est le plus souvent la note hémophilique qui est largement dominante. Soit, en même temps, soit après sédation des symptômes essentiels on s'attaquera à l'autre élément du syndrome.

IV. — HEMORRAGIES DES HEPATIQUES

1° Traitement des accidents hémorragiques.

Trois ordres de faits peuvent être causes d'hémorragies chez les hépatiques :

— Défaut defibrinogène.

— Défaut de prothrombine.

— Excès d'héparine.

a) *Le défaut de fibrinogène* n'est que rarement en cause. Répétons, en effet, que RISAK a démontré que le taux de fibrinogène plasmatique peut tomber au 1/10e de sa valeur normale sans provoquer pour cela des accidents hémorragiques.

Cependant, on pourrait essayer de faire des injections intraveineuses d'une solution de fibrinogène obtenu suivant la technique de VAN GREVELD et MASTENBROOK (P. Médicale du 2 Décembre 1947, p. 888). Malheureusement, nous ne pensons pas que ce produit soit encore assez facilement trouvable dans le commerce.

b) *Le défaut de prothrombine provient :*

— Soit d'un manque de vitamine K, qui ne peut être absorbée par l'intestin par suite du manque de bile : ictère chronique par rétention.

— Soit d'une incapacité de la cellule hépatique à former la prothrombine aux dépens de la vitamine K qui lui est pourtant fournie en quantité suffisante.

Dans le premier cas, il est évident qu'il faut avant tout fournir au foie une quantité suffisante de vitamine K, et ceci par voie parentérale. On trouve dans le commerce des solutions de vitamine K dosées à 50 mgr. pour une ampoule injectable par voie intraveineuse ou intramusculaire. Deux ampoules par jour suffisent en général pour réduire les accidents hémorragiques.

Dans le deuxième cas, on peut essayer de donner des quantités massives de vitamine K, per os et par voie parentérale, en espérant que les cellules qui ne sont pas trop malades pourront faire la synthèse d'une certaine quantité de prothrombine à partir de l'excès de vitamine K.

Cependant, il est des cas où la vitamine K n'a pas une action suffisante, et ici encore il faut avoir recours à des transfusions sanguines qui apportent la prothrombine nécessaire à la coagulation du sang.

c) *L'excès d'héparine* est rarement observé. Nous sommes actuellement démunis de thérapeutique spécifique de ces accidents. Nous aurons donc recours à la transfusion contre ces manifestations dues à l'arrêt de la formation de prothrombine en thrombine. Théoriquement, dans ce cas plus que dans tout autre, l'application « in loco » de prothrombine (méthode que nous avons décrite au début de ce chapitre) devrait avoir une action des plus brillante.

2° *Le traitement étiologique* est celui qui fait escompter les succès les plus durables et il doit être mis en œuvre dès la reconnaissance de la maladie Malheureusement, on ne peut parfois que peu de chose entre la maladie causale; ainsi au cours des cirrhoses et des hépatites graves.

Par contre dans le cas d'ictère chronique par rétention dû à la présence d'un calcul dans les voies biliaires inférieures, l'intervention chirurgicale promet des succès définitifs. (P.-E. WEIL et GRÉGOIRE). Il faut évidemment préparer soigneusement le malade avant l'intervention, et plus particulièrement lui faire une transfusion sanguine qui réduise au minimum les risques d'hémorragie au cours de l'intervention.

V. — LES AUTRES SYNDROMES HEMORRAGIQUES

Dans tous ces cas, il convient évidemment de corriger autant que possible et le plus tôt possible les troubles de la crase sanguine, et ceci en faisant appel aux méthodes classiques : transfusion, sérothérapie, plasmathérapie, etc... Mais le pronostic est dominé par celui de la Maladie causale notamment au cours :

a) *Des infections et intoxications graves;*
b) *Des néphrites chroniques;*
c) *Des hémo et splénopathies.*

Ces trois sortes de faits sont évidemment graves, non pas tellement à cause des hémorragies, mais parce que ce sont des maladies fatales par elles-mêmes à plus ou moins brève échéance dans la plupart des cas. Le risque hémorragique apparaît souvent comme

secondaire. Par contre, il est d'autres syndromes contre lesquels nous sommes armés :

d) *Avitaminose K du nourrisson* qui se traduit par des hématémèses, du moelena, des hémorragies ombilicales graves. Or, ces accidents sont maintenant curables par l'administration précoce de vitamine K, ou mieux encore, par l'administration préventive de vitamine K à la mère dans les derniers temps de la grossesse, de façon à procurer au nourrisson une provision plus importante de vitamine qui lui permettra d'attendre que la flore microbienne de son intestin en fasse la synthèse.

e) *Le scorbut et la maladie de* Barlow. — On voit disparaître les hémorragies avec la maladie causale qui cède à l'administration massive de vitamines C et P.

f) *Les maladies des endocrines.* — Il suffit ici aussi de déceler la glande responsable, ainsi que de se rendre compte s'il s'agit d'un hyper ou d'un hypofonctionnement et dans la plupart des cas on est à même de remédier au dysfonctionnement, soit par l'opothérapie, soit par la radiothérapie, soit par la chimiothérapie (Thyroïde), soit enfin par la chirurgie.

CONCLUSIONS

Dans cette étude, au cours de laquelle nous nous sommes attachés à faire le point des connaissances actuelles sur le mécanisme des hémorragies spontanées et de la coagulation du sang, d'une part, d'autre part, sur les moyens thérapeutiques agissant efficacement contre ces hémorragies, nous avons pu dégager un certain nombre de faits :

1° Les hématomes spontanés ne doivent généralement pas être traités chirurgicalement. Seule leur cause doit-être attaquée et médicalement. Or, ces hématomes présentent souvent des symptômes communs avec des affections nécessitant une intervention chirurgicale.

2° Le diagnostic exact de ces épanchements sanguins peut être facilité si l'on se rémémore les signes suivants qui leur sont communs à tous :

— Le plus souvent, ils sont d'apparence absolument spontanés, ils apparaissent sans période podromique.

— Ils s'accompagnent de fièvre élevée et d'une altération considérable de l'état général.

— Ils se manifestent fonctionnellement par une douleur intense, aiguë, lancinante, parfois même brutale, en coup de poignard.

Les signes physiques sont :

— La présence d'une tuméfaction douloureuse, parfois fluctuante, tendant la peau qui est rouge, chaude et luisante quoique non épaissie, quand ils sont superficiels.

— Parfois, une crépitation sanguine nette permet d'affirmer que le liquide épanché est bien du sang.

— Mais seuls, les examens de laboratoire peuvent permettre d'affirmer avec quelque certitude la nature sanguine de l'épanchement.

3° Le traitement des maladies hémorragiques a fait d'immenses progrès sérothérapie, hémothérapie, plasmathérapie, vitamines, hormones, radiothérapie et chirurgie splénique dans l'hémogénie, prothrombine, etc... Autant de thérapeutiques dont les succès permettent de conclure que la Médecine actuelle est bien armée contre les maladies hémorragiques.

D'autre part, la connaissance de la pathogénie de ces hémorragies permet, dans bien des cas, d'attaquer le mal à la source, et nous pensons, ici, aux hémorragies secondaires.

Nous terminons donc ce travail sur une note optimiste, en mettant en lumière la relative bénignité des maladies hémorragipares, comparée surtout à l'effroyable gravité qu'elles avaient jusqu'au début de ce siècle.

Vu : *Le Président du Jury,*
P. FABRE.

Vu : *Le Doyen,*
CALVET

Vu *et permis d'imprimer :*
Toulouse, le 24 Avril 1948
Le Recteur ,
DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

ADDIS. — The pathogenesis of hereditary Hemophilia. (Jour. Path. and Bact. 1911, 15, 427).

ARNETH. — Sur les qualités des thrombocytes au cours de l'hémophilie et de la thrombopénie essentielle. (Fol. hemat. BD 57, H 2-3, 1937, 166).

BAUER et WEHEFRITZ. — Gibt es eine Hemophilie beim WEIB ? (Arch. f. Gynek, CXXIX, I. 19 juin 1926).

BAUM. — Der Wert des Serumtherapie bei Hæmophilie. Mitteil. a. d. Grenzgeb. der Med. u. Chir. Iena XX, I 1909).

BÉNARD (H.), RAMBERT (P.), SCHERRER (J.) et GALISTIN (P.). — Hémophilie sporadique, ictères post-transfusionnels. Traitement par injections de thrombine (il ne s'agit pas d'hémophilie familiale). (Paris Médical, n° 48, 30 Novembre 1946, p. 513).

BICO. — Une observation à propos du traitement prophylactique de l'hémophilie post-opératoire.

CATZ. — L'hémophilie en chirurgie. (Bulletin Général de Thérapeutique, Paris 1909, C. L. VIII, p. 448)

BOVIS (DE). — L'hémophilie chez la femme. (Sem. Méd., 6 Sept. 1905).

BOYÉ. — Pathologie de l'hémophilie et de quelques états hémorragiques. (Thèse, Paris, 1909).

BROCA et WEIL (P.-E.). — Le traitement de l'hémophilie par les injections et les pansements de sérum animal. (Bul. et Mém. Soc. de Chir., Paris, XXXVI, p. 740, 1910).

Bukura. — Ueber Hæmophilie beim Weibe. (Vien-Leipzig, 1920).

Caroll Lafleur Birch. — Hæmophilia and female sex hormone. (Jour. of am. med. Ass., 21 Juin 1931).

Carrière. — L'Hémophilie. (Rapp. Congrès de Méd., Paris 1907).

Cathala (J.), Lignières (de) et Alison. — Hémorragie hémophilique continue arrêtée par le diéthylstilboestrol après échec des traitements classiques. (Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris, séance du 27 Avril 1945).

Challier. — Traitement de l'hémophilie congénitale par la sérothérapie maternelle. (Rev. de Méd. Paris, XXXVI, 522, 1919).

Chevallier. — Devant un malade qui saigne. (Pages Médicales).

— Les états hémorragiques constitutionnels. (Bull. Méd., p. 869, 1922).

— Hémotrypsie hémorragipare. (Paris Méd., 2 septembre 1924, p. 231).

Chevallier et Goldberg. — Les hémophiles. (Rev. Méd. 1931, n° 2, p. 126).

Claracq. — La chirurgie chez les hémophiles. (Th. Paris, 1943).

Cominelli. — Circa la cura di Weil, nelle diatesi emoragica. (Gaz. intern. di dem. Napoli., XXIII, p. 1917).

Coquelet. — Les syndromes hémorragiques d'origine hépatique. (Acta Gastro-Enterologica Belgica, Bruxelles, Janvier 47, page 1).

Deloge. — Des paralysies consécutives à des hématomes chez les hémophiles. (Th. Paris 1935).

Depardieu. — Quelques observations d'opérations chi-

rurgicales chez des hémophiles. Th. Paris 1936).

Fauquez. — Mort par hémophilie. (Bull. Soc. Méd. Légale. Ann. Méd. Lég., VII, 237, 1927).

Feissly. — Etudes sur l'hémophilie. (Bull Soc. Méd. Hôp. Paris, XLVII, 1778, 1923).

— Beitrage sur Hæmophilie-Problem. (Klin. Med. Woch., IV, 879, 1925).

— Recherches sur la pathogénie et la thérapeutique des états hémophiliques. (Schweizer Med. Woch., 81, 1924).

— Contribution à la thérapeutique des accidents hémorragiques chez l'hémophile par la correction « in vivo » de la coagulation sanguine. (Presse Méd., XXXIII, 301, 1925).

— Recherches expérimentales sur la correction « in vivo » de la coagulation sanguine chez l'hémophile. (Bull. Soc. Médecine Hôp. XLVIII, 1739, 1924).

— Beitrage zur Wesen und zur Therapie des Hæmophilie. (Sahrbuch. f. Heilkunde, LX, 297 1925).

— Recherches expérimentales sur la pathogénie des troubles de coagulation chez les hémophiles. (XVI[e] Congrès Méd. Paris, 1922).

— Action de la médication thromboplastique sur la coagulation du sang normal et celle du sang hémophile. (Schweiz. Med. Woch., 1922, n° 17).

Feissly et Curchod. — Un cas d'hémophilie sporadique. (Rev. Méd., Suisse romande, 1925, 868).

Feissly und Fried. — Die Bluttplatchen des hemophilen. (Blutes. Klin. Woch., 1914, 3, 831).

Fiehrer. — Les troubles plasmatiques de l'hémophilie. (Le Médecin Français, 1947, page 273).

Grandidier. — Die Hæmophilia., Leipzig, 1855).

Fiessenger et Letard. — Le rôle des leucocytes et des plaquettes dans la coagulation du sang des hémophiles. (Le Sang, XIV, n° 427, 1940-41).

GANGANI. — Arrêt d'une hémorragie dentaire chez un hémophile par l'injection de sérum. (Rev. de Stomatol., XXVII, n° 9, 1925).

GOVAERTS et GRATIA. — Contribution à l'étude de l'émophilie. (Revue belge Soc. Méd., 1935, III, 668).

GRANDIDIER. — Die Hæmophilio, Leipzig, 1855.

GUILLAIN et ROUQUES. — Les manifestations nerveuses de l'hémophilie. (Bull. Méd., 14 Juillet 1944).

HALDANE. — The Location of the Gène for hæmophilia, Genetica, 20, 423, 1936.

HALDANE et PHILIP. — The daughfers and sisters of hæmophilies. Journ. of Genetic., 38, 193, 1939.

HAYEM. — Du sang et de ses altérations pathologiques. (Paris, 1890).

HOESSLI. — Geschichte und Stammbaum der Bluter von Tenna. Th. Bâle, 1885.

HOWWELL. — Composition du sang dans l'hémophilie et le purpura. (Arch. of inter. Med., XIII, 76 1914).

HOWWELL et CEKADA. — The cause of the delayed clotting og hemophilie blood. (Amer Jour. Physiol., 1926, 78, 500).

ICCH-WALL. — L'hémogénie. (Th. Paris, 1922).

JOLTRAIN. — Action curative des transfusions sanguines dans l'hémophilie. (XI[e] Congrès Fr. Méd., Paris, 1921).

KŒNIG. — De l'importance du diagnostic de l'hémarthrose hémophilique et de la tuberculose. (Bert. Klin., Woch., 1891, 974).

— La maladie articulaire chez les hémophiles. (Sammlung Klin, Vœrts, 1892, n° 36).

KLIMM et VAN ALLEN. — Hæmophilia Prévention et Treatment of bleeding with ovarian extract. (Journ. of Am Med As., 1932, XCXIX, 991).

KUBANYI. — Blutgruppen Untersuchungen in einer hemophilen Familie. (Klin Wochen., n° 8, 312, 1926).

LABBÉ. — L'hémophilie (Cong. Méd. Paris, 1907 et Rev. Méd. 1908, 103).

LAURIAT et TRELLU. — Un agent naturel d'hémostase. La thrombine plasmatique.

LECLERQ et CHALLIER. — Hém. familiale. Essai d'autosérothérapie. (Lyon Méd., 13 Octobre 1912).

LEDER. — Zur Kenntnis der trypanocïden substanz im serum bei Hæmophilen. Munch. Med. Woch., LXXV, 362, 30 Mars 1928).

LE JEMTE (L.). — Traitement de l'hémophilie par le sérum de cheval. (Année Méd., Caen, 1904, numéro 3).

LEVY et GALLY. — Radiothérapie splénique dans l'hémogénie. (Presse Méd., 18, X, 39).

LLOPIS. — Hæmophilie und ihre Behandlung. (Leipzig, 1929).

LOFGREN. — Ueber Konductorenbestimmung und Blutgruppenverteilung. bei Haemophilia. (Klin. Med. Wochs. 16, 1782, 1937).

LOSSEN. — Die Bluterfamilie Mampel. (Deutsch. Zeit. f. Chir. LXXVI, 1905).

MAS Y MAGRO. — L'hémophiloïde. (Strasbourg Méd., 5 Octobre 1926).

MAC HENNA. — Hémophilia. (The Veterin. Journ. 1936, 92, p. 370).

MERKLENS et XOLFF. — Dissociation thérapeutique de

l'hémophilo-hémogénie. (Bull. Soc. Méd. Hôp., XLIX, 1441, 1925).

MERKLENS. — In hæmorragische Diathesen bei unseren Haustieren. (Bert. und Munch. Tierarzts. Wochens., 1944, numéros 25-26, 197).

MILLS et SCHIFF. — L'anaphylaxie passive dans l'hémophilie. (Am. Journ. of the Med. Sc., CLXXI, n° 6, 1926).

MILLS. — The transmission of hæmophilia. (Jour. of Am. Med. Ass., 94, n° 20, 1571, 1930).

MINOT et LÉE. — The blood platelets in hemophilia. (Arch. Inter. Med., 1916, 18, p. 174).

MONDOR. — Sur le diagnostic des hématomes périnéphrétiques dits spontanés. (Presse Médicale du 27 janvier 1945, page 38).

MORAWITZ. — Hæmophile Problem. (Klin. Med. Wochen., 1930, IX, 123).

MORAWITZ et LOSSEN. — Ueber Hæmophila. (Deutsch. Arch. f. Klin. Med., XCIV, 110, 1908).

MORCOS. — Problème de l'hémophilie féminine. (Th. Lyon, 1939).

MOZER (Genève). — Traitement pathogénique des diathèses hémorragiques. (Concours Médical du 13 Juillet 1946, page 729).

NOLF. — La nature et le traitement de l'hémophilie. (Le Scalpel, Août 1908).

NOLF et HERRY. — De l'hémophilie. (Rev. Méd., 841, 1908 et 19 et 106, 1910).

NOLF. — Les injections de peptone dans le traitement de l'hémophilie. (Soc. Méd. Hôp., Paris, 18 Novembre 1910).

ODIN-TROCME. — Accidents articulaires chez les hémophiles. (Thèse Paris, 1935).

Opitz. — Ueber Hæmophila. (Erg. Inn. Med. und Kind., 29, 628, 1926).

Paisseau, Cayla et Hamburger. — Hémophilie acquise guérie par le traitement spécifique. Hématome sous-thyroïdien. (Bul. Soc. Méd. Hôp., WLIX, 940, 1925).

Paliart Jeune et Revol. — Le problème de l'hémophilie féminine. (Journ. Méd., Lyon, 679, 1938).

Patek and Taylor. — Some properties of a substance obtained from normal human plasma effecting in accelerating the coagulatition of hemophilie blood. (Journal Clin. Investigation, 1937, 16, p. 113).

Pohle and Taylor. — The coagulation defect in hemophilie. The affect in hemophilie of intramuscular administration of a globulin substance derived from normal human plasma. (Journ. Clin. Investigation, 1937, 16, p. 741).

Ravina. — Hématome spontané de la cuisse. (Presse Médicale du 4 Mai 1946).

Reichel — Uber, Hémophilia und Morbus Basedow. (Munch. Med. Woch., 86, 47, 1939).

Roger et Olmer. — Les syndromes neuro-hématiques. (Masson, 1836).

Roskam. — Pathogénie de la prolongation des hémorragies dans les syndromes hémogéniques et hémophiliques. (Presse Méd., 21 Décembre 1923).

— Les syndromes hémorragiques : leur importance, leur diagnostic et leur traitement. (Liège Méd., n° 52, 23 Décembre 1923).

— Les temps de saignement dans l'hémophilie. (Soc, 1921, 418).

— Syndromes hémophilo-hémogéniques par administration de liquoïde. (Le Sang, 1934, 605).

Sahli. — Ueber den Wesen der Hæmophilia. (zeit.

f. Klin. Woch. 264, 1904 et Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 518, 1910).

SAMEK. — Diagnostic et traitement des diathèses hémorragiques. (Omnia. Méd., Juillet 1938, 363).

SANZ. — Les éléments de diagnostic dans les états hémophiliques et hémogéniques. (Clin. y Labor., Mai 1926).

SCHLŒSSMANN. — Die Hæmophilia. (Stuttgart, 1930).

SKOLD. — On hæmophilia in Sweden and its Treatment by Blood Transfusion. (Acta Med. Scandinavica, Supplementum, CL, 1944).

SOLTOLT JANSEN. — Folliculine dans les hémorragies des hémophiles. (U. F. L., 1934, 96, 625).

STELLA (DE). — La cura di Weil nel emofilia. (Gaz. deg. Osped. et delle Clin., 15 Juin 1910).

STETSON, FORKNER, CLARY et RICH. — Negative effect of prolonger administration of ovarine substances in hæmophilia. (J. of. Med. Ass., 1934).

TZANCK et SOULIER. — La représentation schématique de la coagulation sanguine. (La Semaine des Hôpitaux de Paris, 23e Année, n° 11, 21 Mars 1947, p. 737).

TURPIN, BOURLIÈRES et SASSIER. — Effets sur l'hémophilie de diverses influences hormonales. Antagonisme des actions œstrogènes et androgènes. (C. R. Acad. Sc., 8 Nov. 1943, tome 217, p. 246).

— Analyse de l'action des œstrogènes sur l'hémophilie (C. R. Ac. Sc., 31 Mai 1943).

TURPIN. — Les conséquences thérapeutiques de la sensibilité des hémophiles à certaines hormones. (Gazette Méd. de France, Mars 1946, n° 53).

TURPIN et BOURLIÈRE. — L'hémophilie, maladie héréditaire, liée au sexe et contrôlée par le sexe. (Sem. Hôp., Juin 1944).

Van Greveld et Mastenbrok. — Utilisation d'une solution de fibrinogène pour arrêter les accidents hémophiliques. (Presse Médicale n° 75 du 27 Décembre 1947, °p. 888).

Weil (P.-Emile). — Recherches cliniques et physiologiques sur l'hémophilie. (Bul. Soc. Hôp., 1046, 1906).

— L'hémophilie. Pathogénie et Sérothérapie. (Pres. Méd., 673, 1905).

— Etude du sang des hémophiles. (Bul. Soc. Méd. Hôp. 1001, Octobre 1906).

— Traitement de l'hémophilie par les injections de sérum frais. (Congrès de Méd., Paris, 17, 1908).

— Un cas d'hémophilie spontanée à type d'hémophilie familiale. (Bul. Soc. Méd. Hôp., 23 Octobre 1908).

Weil (P.-Emile) et Boyé — Action des extraits d'organes sur le sang des hémophiles. (Bul. Soc. Biol., Nov. 1909).

— Hémophilie expérimentale et comparée. Bul Soc. Méd. Hôp., 3 Décembre 1909).

Weil (P.-Emile). — Le traitement de l'hémophilie par la cure sérique continue. (Congr. Méd. Paris, 1910 et Bul. Acd. Méd., 25 Novembre 1919).

— Un cas de grande hémophilie familiale guérie depuis douze ans. (Bul. Soc. Méd. Hôp., 1er Juillet 1921).

— Les états hémorragiques chroniques. Journ. Méd. Franç., Janvier 1922).

Weil (P.-Emile), Bocage et Isch-Wall. — Le syndrome de l'insuffisance hémocrasique du foie. (Presse Méd., 1er Juillet 1932).

Weil (P.-Emile) et Stieffel. — Un cas d'hémophilie symptomatique au cours d'un ictère lithiasique infecté. Transfusion, opération, guérison. (Bul. Soc. Méd. Hôp., Janvier 1926)

Weil (P.-Emile) et Isch-Wall. — L'hémophilo-hémogénie. (Bul. Soc. Méd. Hôp., 16 Oct. 1925).

Weil (P.-Emile). — Hémophilie. (Nouveau Traité de Méd., Masson, 1927).

— Accidents hémophiliques graves (Hématome réto-orbitaire et hématome du plancher buccal), arrêtés par la transfusion. (Bul. Soc. Méd. Hôp. 4 Février 1919, 187).

— Les interventions chirurgicales chez les hémophiles. Presse Méd. 39, 1021, 1931).

Weil (P.-Emile) et Massart (R.). — Les arthropathies des hémophiles. (Rev. Chir., n° 4, 199, 1931).

Weil (P.-Emile) et Gross). — Les sels d'argent rendent le sang incoagulable. Le Sang, 1932, 204).

Weil (P.-Emile). — Les arthropathies hémophiliques. Le rhumatisme hématique. (Bul. Méd. Hôp., 6 Novembre 1931).

— La coagulation du sang chez les hémophiles. (Le Sang, 1932, 336).

— Les hématomes intramusculaires des hémophiles. (Journ. de Méd. et de Chir. du Sud-Est, 1936 et Soc. Hématol. Franç., 20 Déc. 1944).

— Les hématuries des hémophiles. (Presse Méd., 48, 468, 1940).

Weil (P.-Emile) et Scemama. — Grande hémorragie post-opératoire chez un hémophile. Guérison après 25 transfusions et 12 litre de sang. (Le Sang, 10, 525, 1936).

Zschokke. — Hémophilie chez le cheval. (Œsterr. Monatschr., 1904).

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

AVANT-PROPOS. 1

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — L'Hémophilie. 3
CHAPITRE II. — Le Syndrome Hémogénique. . 23
CHAPITRE III. — Les Syndromes Hémogéno-hémophiliques. . . . . .
1) L'Hémogéno-hémophilie. 30
2) Les Syndromes hémorragiques des hépatopathies. 32
3) Les Syndromes hémorragiques de causes diverses. 36

DEUXIEME PARTIE

Etude Clinique des hémorragies interstitielles et des hématomes spontanés ou d'apparence spontanée. . . . . .
CHAPITRE PREMIER. — Hématomes périnéphrétiques. 43
CHAPITRE II. — Hématomes du plancher buccal. 48
CHAPITRE III. — Hématomes intramusculaires. 49
Conclusion de l'étude clinique. 54

TROISIEME PARTIE

Traitement des hématomes spontanés. 63
CHAPITRE PREMIER. — Traitement local. . . . 63
CHAPITRE II. — Traitement général. . . . . .
1) Hémophilie. 65
2) Hémogénie. 71
3) Hémophilo-hémogénie. 75
4) Hémorragies des hépatiques. 76
5) Les autres Syndromes hémorragiques. . . 78

CONCLUSIONS. 80

BIBLIOGRAPHIE. 82